

Aus dem Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

**Antibiotika-Verbrauchsmengenerfassung bei
landwirtschaftlichen Nutztieren in ausgewählten Betrieben und Tierarztpraxen
in Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen unter Berücksichtigung
pharmakologischer Parameter**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Matthias Robanus
aus Lindau / Bodensee

Leipzig, 2011

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: **Prof. Dr. Uwe Truyen**

Betreuer: **Prof. Dr. Walther Honscha**

Gutachter: **Prof. Dr. Walther Honscha**
Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie
Veterinärmedizinische Fakultät
Universität Leipzig
An den Tierkliniken 15
04103 Leipzig
Prof. Dr. Angelika Richter
Institut für Pharmakologie und Toxikologie
Freie Universität Berlin
Fachbereich Veterinärmedizin
Koserstrasse 20
14195 Berlin

Tag der Verteidigung: 31. Mai 2011

meinen Eltern, Familie und meiner Freundin Flavia

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1..... Einleitung	1
2..... Literaturübersicht	4
2.1..... Grundlegende Aspekte der Antibiotikatherapie	4
2.2..... Resistenzen von Mikroorganismen gegenüber Antiinfektiva	6
2.3..... Erfassung von Verbrauchsmengen von Antibiotika in Deutschland und anderen Ländern (eine Auswahl).....	8
2.3.1..... National: GERMAP, <i>GERM-Vet</i>	9
2.3.2..... DANMAP / VetStat – Dänemark	11
2.3.3..... SVARM / SVARMpat / SWEDRES – Schweden	14
2.3.4..... NORM/NORM-Vet – Norwegen	15
2.3.5..... MARAN – Niederlande.....	16
2.3.6..... VMD - Veterinary Medicines Directorate der DEFRA – UK	17
2.3.7..... Schweizerisches Heilmittelinstitut <i>Swissmedic</i> - Schweiz	18
2.3.8..... AURES – Österreich	20
2.3.9..... ITAVARM – Italien	20
2.3.10..... Antibiotikaverbrauchsmengen europäischer Länder / Weitere Programme zum Resistenzmonitoring	21
2.4..... Rechtsgrundlagen.....	23
2.4.1..... Grundsätzliche rechtliche Vorgaben	23
2.4.2..... Arzneimittelrecht der EU	23
2.4.2.1..... Zoonoserichtlinie 2003/99/EG	23
2.4.2.2..... VO 2377/90 (EWG) und VO (EU) 37/2010	25
2.4.3..... Arzneimittelrecht in Deutschland	26
2.4.3.1..... Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln - Arzneimittelgesetz (AMG).....	26
2.4.3.2..... Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV)	28
2.4.3.3..... Verordnung über Nachweispflichten für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind (Tierhalter-Arzneimittel-Nachweisverordnung, ANTHV).....	30
2.5..... Überblick ausgewählter Wirkstoffgruppen	30
2.5.1..... β -Lactam-Antibiotika	33
2.5.1.1..... Penicilline.....	34
2.5.1.2..... Cephalosporine	36
2.5.2..... Fluorchinolone	37
2.5.3..... Tetracycline	39
2.5.4..... Makrolid - Antibiotika	41

2.6.....	Tierarzneimittel im Hinblick auf Einzel- und Mehrfachzulassungen.....	42
3.....	Material und Methode	47
3.1.....	Material	47
3.1.1.....	Datenmaterial, Datenherkunft, Erhebungszeitraum.....	47
3.1.1.1.....	Verordnungsinformationen	47
3.1.1.2.....	Erhebungszeitraum.....	50
3.1.2.....	VetCAb-Eingabemaske, Datenbank	50
3.1.2.1.....	VetCAb-Eingabemaske	50
3.1.2.2.....	Datenbank	52
3.1.3.....	Zusätzlich erhobene Informationen.....	54
3.1.3.1.....	Allgemeine Strukturdaten	54
3.1.3.2.....	Allgemeine Praxisinformationen (aus Befragungsbögen).....	55
3.2.....	Methoden	56
3.2.1.....	Datenerfassung	56
3.2.2.....	Plausibilitätsprüfung.....	56
3.2.3.....	Umgang mit unvollständigen Daten.....	59
3.2.4.....	Aufbereitung und Korrektur der Daten.....	60
3.2.5.....	Definition zusätzlicher Variablen.....	62
3.2.6.....	Statistische Auswertung.....	63
4.....	Ergebnisse	65
4.1.....	Datenauswertung des Untersuchungszeitraumes	65
4.1.1.....	Anzahl der Verordnungen / Datensätze pro Praxis und Betrieb pro Tierart.....	66
4.1.2.....	Einsatz von Antiinfektiva pro Tierart	67
4.1.3.....	Einsatz von Antiinfektiva nach Indikationsstellung.....	69
4.1.4.....	Einsatz von Antiinfektiva pro Quartal	75
4.1.5.....	Einsatz von Antiinfektiva nach Applikationsart.....	76
4.1.6.....	Vergleich der Richtdosierung (mg/kg) mit angewendeter Dosierung.....	81
5.....	Diskussion.....	87
5.1.....	Datenauswertung (Qualität der Daten / Robustheit der Daten)	88
5.2.....	Einsatz von Antiinfektiva	89
5.3.....	Einsatz von Antibiotika und Resistenzsituation in verschiedenen Anwendungsgebieten	90
5.4.....	Einsatz nach Quartal	92
5.5.....	Anwendung nach Applikationsart.....	92
5.6.....	Vergleich der Richtdosierung mit Therapiedosierung	95
5.7.....	Diskussion des Studienkonzeptes	96

6.....	Zusammenfassung	100
7.....	Summary	102
8.....	Literaturverzeichnis.....	104
9.....	Anhang	114
A.1.	Erklärung zum Datenschutz.....	114
A.2.	Datensätze pro Praxis und Betrieb pro Tierart.....	115
A.3.	Verbrauchsmengen in kg getrennt nach Tierarten.....	117
A.4.	Verbrauchsmengen nach Indikationsstellung	124
A.5.	Anzahl und Dosierung pro Indikation	129
A.6.	Anzahl und durchschnittliche Dosierungen (mg/kg KG) pro Indikation.....	137
A.7.	Verbrauchsmengen in kg pro Quartal	158
A.8.	Verbrauchsmengen in kg nach Applikationsart und Wirkstoffgruppen	161
A.9.	Durchschnittliche Anzahl und Dosierung der Anwendung pro Applikationsform	170
10.....	Abbildungsverzeichnis.....	180

Abkürzungsverzeichnis

ADD	Acceptable Daily Dosage (Defined Animal Dose)
ADDkg	ADD per kg Tier
AM	Arzneimittel
AB	Antibiotika
AMG	Arzneimittelgesetz – Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln
AMV	Arzneimittelvormischung
ANMV	l'Agence nationale du médicament vétérinaire - French Agency for Veterinary Medicinal Products
ANTHV	Tierhalter-Arztmittel-Nachweisverordnung
ArgeVET	Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Veterinärbeamten
AuA	Tierärztlicher Anwendungs- und Abgabebeleg
AuAs	Tierärztliche Anwendungs- und Abgabebelege
AURES	Austrian Resistance Surveillance
BfR	Bundesinstitut für Riskikobewertung
BfT	Bundesverband für Tiergesundheit e.V.
BMELV	Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucher schutz
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMGFJ	Österreichisches Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Ju- gend
BTK	Bundestierärztekammer
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
bs	bakteriostatisch
bz	bakterizid
D	Deutschland
DANMAP	Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme
dd/ay	daily dosage per animal per year
DDD	Defined Daily Dose
DEFRA	Department of Environment, Food and Rural Affairs (UK)
DIMDI	Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DIMDI – AMV	DIMDI Arzneimittelverordnung
DK	Dänemark
DMA	Danish Medicines Agency

EARSS	European Antimicrobial Resistance Surveillance System
EG	Europäische Gemeinschaft
EHEC	Enterohämolytischer Escherichia Coli
EMA	European Medicines Agency / Europäische Arzneimittelagentur
EMA	European Medicines Agency / Europäische Arzneimittelagentur
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
EU	Europäische Union
EUROSTAT	Statistisches Amt der Europäischen Union
e.V.	eingetragener Verein
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
F	Frankreich
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations
FEDESA	Fédération Européenne de la Santé Animale
FIDIN	Vereniging van Fabrikanten en Importeurs van Diergeneesmiddelen In Nederland – Vereinigung der niederländischen Veterinärarzneimittelindustriellen und Importeure
GFK	Gesellschaft für Konsumforschung, Nürnberg
ID	Identität
im	intramuskulär
ITAVARM	Italian Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring
IIZZSS	Istituti Zooprofilattici Sperimentali italiani
iv	intravenös
KG	Körpergewicht
MARAN	Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in the Netherlands
MMA	Mastitis Metritis Agalactiae
MRL	Maximum Residue Limit
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
N	Norwegen
NL	Niederlande
NRKP	Nationaler Rückstandskontrollplan
OIE	World Organisation for Animal Health
PBP	Penicillin- bindende- Proteine
PEG	Paul- Ehrlich- Gesellschaft für Chemotherapie e.V.
PIA	Porcine Intestinale Adenomatose
PRRS	Porcines Reproduktives Respiratorisches Syndrom
RL	Richtlinie

S	Schweden
sc	subcutan
spp.	subspecies
STRAMA	Swedish Strategic Programme Against Antibiotic Resistance
SVARM	Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring
SWEDRES	Report on Swedish Antibiotic Utilisation and Resistance in Human Medicine
SWISSMEDIC	Schweizerisches Heilmittelinstitut
TÄHAV	Tierärztliche Hausapothekenverordnung
TMPS	Trimethoprim-Sulfonamidgruppe
UK	United Kingdom
VetCAb	Veterinary Consumption of Antibiotics
VETIDATA	Veterinärmedizinischer Informationsdienst für Arzneimittelanwendung, Toxikologie und Arzneimittelrecht
VMD	Veterinary Medicines Directorate (UK)
VO	Verordnung
WHO	World Health Organisation
www	world wide web

1 Einleitung

Landwirtschaftlicher und veterinärmedizinischer Einsatz von Antibiotika birgt gewisse Risiken im Hinblick auf die Entstehung und Übertragung resistenter Bakterien (SCHWARZ und WERCKENTHIN 2001) und fördert, bedingt durch den Selektionsdruck, die Bildung von Resistenzreservoirs. So haben Studien ein erhöhtes Auftreten von Resistenzentwicklungen bei pathogenen und symbiotischen Bakterien bei Tieren aufgezeigt (TEUBER 2001).

Die Menge verabreichter Antibiotika steht in engem Zusammenhang mit der Entwicklung bakterieller Resistenzen, welche durch Mutation auftreten oder durch Übertragung von Erbinformation via Chromosom oder Plasmid erworben werden können (*siehe* 2.2). Die plasmidvermittelte Resistenz stellt dabei die schneller übertragbare Resistenz dar. Die erworbenen Resistenzen können somit über Generationen hinweg innerhalb der eigenen Bakterienspezies weitergegeben werden, aber auch auf andere Spezies übertragen werden (z.B. humanpathogene Keime). Dabei stellen die Dosis eines Antibiotikums und die Zeit, die die Bakterien dem Antibiotikum ausgesetzt sind, die wichtigsten Faktoren dar, die die Ausbreitung einer Bakterienpopulation beeinflussen. Niedrige Dosen Antibiotika, die über eine lange Zeit verabreicht werden, fördern das Auftreten und die Ausbreitung von resistenten Bakterien (ANONYMUS 2008b, c, BENGSTSSON *et al.* 2006).

BYWATER und CASEWELL (2000) gehen davon aus, dass weniger als 4% der Resistenzprobleme in der Humanmedizin auf die Anwendung von Antibiotika bei Tieren zurückzuführen sind. Bei der genannten Zahl handelt es sich vornehmlich um resistente Zoonoseerreger wie *Salmonella*, *Campylobacter* oder *EHEC*. Treten in der Humanmedizin immer mehr multi-resistente Erreger auf, so besteht dieses Problem in der Tiermedizin derzeit noch nicht in diesem Ausmaß, jedoch ist nach wie vor unklar welche Bedeutung resistente Bakterien tierischen Ursprungs für die Humanmedizin haben (PASCH *et al.* 2005).

Dennoch ist zur Verhinderung der Zunahme von Resistenzen der sorgfältige Umgang mit Antiinfektiva erforderlich, wie dies die von der Bundestierärztekammer herausgegebenen Antibiotika-Leitlinien (BTK und ARGEVET 2000) in Anlehnung an §12 TÄHAV vorsehen, um die therapeutische Wirksamkeit im Sinne einer möglichst effizienten tierärztlichen Behandlung erkrankter Tiere auch in Zukunft zu gewährleisten.

Um der Resistenzentwicklung entgegenzuwirken, fordert KIETZMANN (2001) neben intensiver Forschung zur Entwicklung neuer Antibiotika, Impfstoffen und Alternativen unter anderem ein repräsentatives Resistenzmonitoring von bakteriellen Infektionserregern bei gesunden und kranken Tieren unter Einbeziehung epidemiologischer Aspekte, sowie ein repräsentatives Monitoring des Antibiotikaverbrauchs bei landwirtschaftlichen Nutztieren.

Die Europäische Union fördert seit einiger Zeit Programme zur kontinuierlichen Erfassung und Bewertung von Resistenzraten und des Antibiotikaverbrauchs, die zum besseren Verständnis der komplexen Beziehung zwischen Antibiotikaverbrauch und bakterieller Resistenz beitragen (DE WITH *et al.* 2004). Die Richtlinie 2003/99/EG des Europäischen Parlaments und des Rates (*zur Überwachung von Zoonosen und Zoonoseerregern*) wird diesem gerecht und sieht unter anderem die Bewertung von Entwicklungstendenzen und Quellen von Zoonosen, Zoonoseerregern und Antibiotaresistenzen für das jeweilige Hoheitsgebiet der Mitgliedsstaaten (*Artikel 9*), wie auch eine Mengenerfassung vor, welche nach § 47 Abs. 1c in Verbindung mit § 67a des Arzneimittelgesetzes Eingang in die nationale Gesetzgebung gefunden hat. Art und Inhalt dieses Informationssystems, Datenübermittlung an das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Bereitstellung von Daten und Nutzung des Informationssystems, sowie Speicherungsfrist und Auskunftsrecht regelt dabei die Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information vom 24. Februar 2010 (DIMDI – Arzneimittelverordnung – DIMDI-AMV 2010). Somit melden zukünftig die pharmazeutischen Unternehmer die Verkaufszahlen ihrer Antibiotika an die zuständige Behörde für Tierarzneimittel (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, BVL).

Bislang beruhen Verbrauchszahlen von Antibiotika in Deutschland lediglich auf Schätzungen, wie eine Stichprobenuntersuchung des Einkaufsverhaltens der niedergelassenen Tierärzte für das Jahr 2005 bzw. 2003 durch das Veterinärpanel der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) in Nürnberg zeigt, wobei hier reine Mengenangaben ohne Angaben zur Spezies, Indikation, Darreichungsform, Dosierung oder Behandlungsdauer beschrieben werden und somit von begrenzter Aussagekraft für die Qualität und Sicherheit der Lebensmittel ist (SCHNEIDEREIT 2006). Auch die Verbrauchszahlen aus dem Jahr 1997 der Federation of Animal Health (FEDESA) geben keinen Aufschluss über die tierartspezifische Applikation der angewendeten Antiinfektiva.

Ziel des Projektes VetCAb (Veterinary Consumption Of Antibiotics), welches vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in Auftrag gegeben wurde, war daher die Entwicklung einer repräsentativen Methode zur Erfassung von Verbrauchsmengen von Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren als Grundlage für den Vergleich von Daten aus Resistenzmonitoringprogrammen anderer Länder, wobei der Fokus auf der Machbarkeit zur Etablierung der Methode zur Erfassung von Verbrauchsmengen sowie der Systementwicklung lag, welche u.a. kontinuierliche, tagesaktuelle Abfragen (online abrufbar) ermöglichen würde. Dabei unterscheiden sich in Deutschland die strukturellen Voraussetzungen zur Datenerfassung von denen anderer Mitgliedsstaaten grundsätzlich. Auf Grund der Existenz Tierärztlicher Hausapotheken mit Bezugs- und Abgaberecht an den Tierhalter sind *öffentliche* Apotheken als

Ansatzpunkt einer Datenerfassung, wie sie in anderen Ländern neben den Ansatzpunkten Großhändler und Pharmaindustrie praktiziert werden, somit ungeeignet. Die Abgabe verschreibungspflichtiger Arzneimittel durch Apotheken umfasst in Deutschland indess im Tierarzneimittelverkehr weniger als 5 % des Gesamtumsatzes (ANONYMUS 2008c). Da die Überwachung der tierärztlichen Hausapotheken den einzelnen Bundesländern obliegt, ist auch hier auf keine zentrale Datensammlung zuzugreifen.

Zukünftig soll es neben den tierartspezifischen Verbrauchsdaten auch möglich sein, Zusammenhänge zwischen der eingesetzten Menge von antimikrobiell wirksamen Stoffen und der Entwicklung von Antibiotikaresistenzen zu erkennen und zu überprüfen. Die gewonnenen und ausgewerteten Daten sollten zudem mit dem Monitoring von Antibiotikaverbrauchsmengen anderer Staaten der Europäischen Union (*siehe* 2.3) vergleichbar sein.

Somit könnten die Ergebnisse des Projektes Hilfestellung für die Umsetzung der Richtlinie 2003/99/EG des Europäischen Parlaments und des Rates (*zur Überwachung von Zoonosen und Zoonoseerregern*) geben.

Die Möglichkeiten der Datenerhebung aus gesetzlich vorgeschriebenen und mindestens fünf Jahre aufzubewahrenden Nachweisen (Tierärztlicher Anwendungs- und Abgabebeleg, Bestandsbuch) auf der Ebene „Tierarzt“, als auch auf der Ebene „landwirtschaftlicher Betrieb“ sollen in diesem Projekt aufgezeigt werden. Im Rahmen des Projektes VetCAb konnten 24 tierärztliche Praxen aus fünf Landkreisen Niedersachsens (Cloppenburg, Diepolz, Emsland, Nienburg, Vechta), sowie 66 landwirtschaftliche Betriebe im Landkreis Kleve (Nordrhein-Westfalen) zur freiwilligen Teilnahme gewonnen werden, die den Zugang zu den Anwendungs- und Abgabebelegen bzw. den Bestandsbüchern für den Untersuchungszeitraum eines Jahres (01. September 2006 – 31. August 2007) gewährten.

2 Literaturübersicht

2.1 Grundlegende Aspekte der Antibiotikatherapie

Nach KROKER (2003) werden Arzneimittel, die der Behandlung und Verhütung bakterieller Infektionen dienen, neben den Desinfektionsmitteln in die Gruppen Antibiotika und Chemotherapeutika unterteilt. Dabei sind Antibiotika Stoffe, die von Pilzen oder Bakterien produziert werden und Wachstum bzw. Vermehrung einer Bakterienpopulation reversibel hemmen (bakteriostatische Wirkung - bs) oder diese irreversibel schädigen und abtöten (bakterizide Wirkung - bz) (LÖSCHER *et al.* 2003, STAHLMANN u. LODE 2005). Bei Chemotherapeutika handelt es sich dagegen um synthetisch hergestellte Stoffe mit vergleichbarer Wirkung. Da zwischen den Gruppen keine strenge Unterscheidung vorgenommen wird, versteht man im Allgemeinen unter „Antibiotika“ natürlich vorkommende, semisynthetisch oder synthetisch hergestellte antibakteriell wirksame Arzneimittel (PHILLIPS *et al.* 2004).

Antibiotika gehören zu den in der Tiermedizin am häufigsten eingesetzten Arzneistoffen, deren Einsatz sich aus der Vielzahl und Häufigkeit therapiebedürftiger Infektionserkrankungen bei Haustieren ergibt (KIETZMANN 2004, RICHTER *et al.* 2006). Angaben der FEDESA (European Federation of Animal Health) belegen dies (KIETZMANN 2004).

Der Einsatz antimikrobiell wirksamer Pharmaka ist in der Veterinärmedizin zur Therapie und Gesunderhaltung von Tieren und Tierbeständen unverzichtbar (KIETZMANN 2001), vor allem bei den bei landwirtschaftlichen Nutztieren häufig vorkommenden Infektionskrankheiten des Gastrointestinaltrakts, der Atemwege und Milchdrüsen. Der Bekämpfung der Krankheiten ist aus Gründen

- des Tierschutzes
- der Verhinderung der Ausbreitung von Krankheiten
- der Vermeidung der Übertragung von Zoonosen auf den Menschen
- einer höheren Effizienz in der tierischen Produktion und der
- Lebensmittelsicherheit

nachzukommen.

„Noch“ sind die meisten bakteriellen Infektionen kontrollierbar (UNGEMACH 1999a). Die Anwendung von Antibiotika birgt allerdings Risiken im Hinblick auf die Entstehung und Übertragung resistenter Bakterien. Bei Nutztieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, ist zudem die Rückstandsproblematik (*siehe* 2.4.2.2) zu berücksichtigen. Durch den Einsatz von antimikrobiellen Substanzen in der Tiermedizin findet zunächst eine Selektion von resistenten Bakterien (Kommensalen, tierpathogene und zoonotische Infektionserreger) beim Tier statt, was die Gefahr bakterielle Infektionen nicht mehr adäquat behandeln zu können, erhöht. Diese Gefahr wird potenziert, da neue Wirkstoffe für die Veterinärmedizin nicht zu er-

warten sind (SCHWARZ u. WERCKENTHIN 2001). Dagegen finden Ceftiofur, Cefquinom, Florfenicol, Enrofloxacin, Danofloxacin, Marbofloxacin, Difloxacin, Tylosin, Tilmicosin, Spectinomycin, Lincomycin und Tiamulin ausschließlich im veterinärmedizinischen Bereich Anwendung und sind in der EU nur für die Behandlung von Tieren zugelassen (UNGEMACH 1999b, 2000). Zur Risikobegrenzung hat Deutschland die Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln (*Antibiotika-Leitlinien*) erarbeitet. Die Antibiotika-Leitlinien stellen Regeln der veterinärmedizinischen Wissenschaft dar, wie sie nach §12 der TÄHAV bei jeder ordnungsgemäßen Behandlung von Tieren zu beachten sind, und zeigen die für den Einsatz von antibakteriell wirksamen Stoffen bei Tieren, unabhängig der Tierart notwendigen Voraussetzungen der guten veterinärmedizinischen Praxis bei der Therapie von bakteriellen Infektionskrankheiten auf.

Das Mittel der Wahl sollte, wie in den Leitlinien beschrieben, im Grundsatz

- ein schmales Wirkungsspektrum,
- eine große therapeutische Breite,
- falls erforderlich, eine gute Gewebegängigkeit

haben. Bei schweren Infektionen, vor allem bei septikämischen Prozessen oder eingeschränkter Immunabwehr, ist ein bakterizid wirksames Antibiotikum zu bevorzugen. Ferner sind die Resistenzlage und Pharmakokinetik bei der Wahl eines geeigneten Chemotherapeutikums wie auch die genaue Einhaltung der Dosierungsrichtlinien, wobei eine Unterschreitung der Dosierungen oder Verlängerung des Dosierungsintervalls zu unterbleiben hat, sowie die Wahl der richtigen Therapiedauer zu berücksichtigen. Die Behandlungsdauer sollte dabei so kurz wie möglich, aber so lang wie zur erfolgreichen Bekämpfung des Infektionsgeschehens nötig gewählt werden.

Grundsätzlich kann jeder Einsatz von Antibiotika zur Entwicklung von Resistenzen führen (BTK und ARGEVET 2000). Begünstigend für das Risiko einer Resistenzselektion können sich dabei

- ungezielter Einsatz
- ungenügende Dosierung
- die Anzahl der behandelten Individuen
- lange Behandlungsdauer (Expositionsdauer) sowie
- die Art des Wirkstoffes

auswirken (UNGEMACH 1999a, BTK und ARGEVET 2000, KIETZMANN 2001, UNGEMACH *et al.* 2006), womit die Menge verabreichter Antibiotika in engem Zusammenhang mit der Entwicklung bakterieller Resistenzen steht und die Notwendigkeit einer Verbrauchsmengenerfassung vor Augen führt. Resistenzen können dabei durch Mutation auftreten oder durch Übertragung von Erbinformation via Chromosom oder Plasmid erworben

werden (*siehe* 2.2). Die plasmid-vermittelte Resistenz stellt dabei die schneller übertragbare Resistenz dar. Die erworbenen Resistenzen können somit über Generationen hinweg innerhalb der eigenen Bakterienspezies weitergegeben werden, aber auch auf andere Spezies übertragen werden (z.B. humanpathogene Keime). Dabei stellen die Dosis eines Antibiotikums und die Zeit, die die Bakterien dem Antibiotikum ausgesetzt sind, die wichtigsten Faktoren dar, die die Ausbreitung einer Bakterienpopulation beeinflussen. Niedrige Dosen Antibiotika, die über eine lange Zeit verabreicht werden, fördern das Auftreten und die Ausbreitung von resistenten Bakterien (ANONYMUS 2008b, c, BENGSTSSON 2006, KLEE 2010).

In den Antibiotika-Leitlinien ist als Hauptprinzip für eine wirksame Therapie bakterieller Infektionskrankheiten die bestmögliche Vermeidung negativer Konsequenzen (z.B. Gefahr von Resistenzbildungen) durch den gezielten Einsatz und die geeignete Auswahl antimikrobieller Substanzen, die auf einer exakten ätiologischen Diagnosestellung unter Einbeziehung

- der klinischen Symptomatik
- und labordiagnostischer, insbesondere mikrobiologischer Befunde (Erregernachweis und Antibiogramm)

beruhen, verankert (BTK und ARGEVET 2000, SCHWARZ und WERCKENTHIN 2001).

2.2 Resistenzen von Mikroorganismen gegenüber Antiinfektiva

Die Entwicklung von resistenten Krankheitserregern gegenüber Chemotherapeutika ist ein zunehmendes Problem, wie Zahlen aus den Resistenzstatistiken in der Humanmedizin belegen (KROKER *et al.* 2002).

Nach den Begriffsbestimmungen der Zoonoserichtlinie (*siehe* 2.4.2.1) handelt es sich bei einer **Antibiotikaresistenz** um die Fähigkeit von Mikroorganismen bestimmter Gattungen, in einer gegebenen Konzentration eines antimikrobiell wirkenden Stoffes zu überleben oder sich gar zu vermehren, die gewöhnlich ausreicht, die Vermehrung von Mikroorganismen derselben Gattung zu hemmen oder abzutöten.

Dabei unterscheiden STAHLMANN und LODE (2005), LÖSCHER *et al.* (2003) und KROKER (2002) die folgenden Resistenzmechanismen:

1. Die **natürliche Resistenz** beschreibt die Unempfindlichkeit einer Bakterienspezies gegenüber einem bestimmten Antibiotikum, wie beispielsweise die Unpassierbarkeit des Wirkstoffes an der Bakterienmembran. Dadurch entstehen Lücken im Spektrum des Antibiotikums.

2. Die **mutationsbedingte Resistenz** kann zum einen *spontan*, also ohne Kontakt zum Antibiotikum auftreten, wobei ein Teil der Bakterienstämme primär resistent werden kann. Es handelt sich dabei um eine chromosomal determinierte Resistenz.

Zum anderen kann die mutationsbedingte Resistenz *sekundär* unter dem Selektionsdruck einer Therapie auftreten. Diese durch Mutation bzw. strukturelle Adaption erreichte verringerte Empfindlichkeit wird auch als „erworbene“ Resistenz bezeichnet.

3. Auch zu den erworbenen Resistenzen zählen übertragbare- oder **R-Plasmid- bzw. Transposon-bedingte Resistenzen**. Plasmide oder Prophagen sind extrachromosomal lokalisierte ringförmige genetische Elemente, die sich unabhängig von der Teilung des Bakteriums vermehren. Somit können sie in mehreren Kopien im Zytoplasma vorliegen und zwischen Stämmen gleicher und unterschiedlicher Art übertragen werden. Einzelne Gene von Plasmiden können auch durch Bakteriophagen übertragen werden.

Transposons als bewegliche DNA-Stücke können von einem Plasmid auf ein anderes oder auch auf das Chromosom überspringen. Durch solche Insertionen und den damit verbundenen Genaustausch sind vielfältige Veränderungen der genetischen Information möglich. Transposons können auch Mehrfachresistenzen übertragen. Nach Eintritt in den Rezipienten werden sie in Plasmide oder in Chromosomen eingebaut.

Das übertragene Material kann dabei nach MUTSCHLER *et al.* (2001)

- die *Bildung von Enzymen*, die Chemotherapeutika durch chemische Veränderungen inaktivieren
- eine *Veränderung der Zellpermeabilität* und damit eine verminderte Aufnahme der Chemotherapeutika
- die *Synthese von Transportern*, die Wirkstoffe aus der Zelle ausschleusen und / oder
- eine *Erniedrigung der Bindungsfähigkeit* an den Zielstrukturen der Chemotherapeutika

bewirken.

Auch ist die Geschwindigkeit der Resistenzentwicklung zu unterscheiden. So ist mit einer rascheren Resistenzentwicklung nach dem „Einschritttyp“ zu rechnen, wie es beispielsweise bei Streptomycin (Aminoglykosid) der Fall ist. Beim „Mehrschritttyp“ ist mit einem langsameren Resistenzverlauf zu rechnen.

Eine **Kreuzresistenz (Parallelresistenz)** liegt vor, wenn eine Resistenz gegen zwei oder mehrere Chemotherapeutika vorliegt, die chemisch verwandt sind und/ oder den gleichen Wirkungsmechanismus besitzen. Neben beidseitiger Kreuzresistenz, wie sie innerhalb der Gruppe der Tetracycline zu finden ist, ist einseitige Kreuzresistenz zu unterscheiden (MUTSCHLER *et al.* 2001).

2.3 Erfassung von Verbrauchsmengen von Antibiotika in Deutschland und anderen Ländern (eine Auswahl)

Einige Länder haben bereits seit einigen Jahren Programme zur Erfassung von Verbrauchsmengen und der Resistenzentwicklung implementiert, wobei einige der Programme bislang vor allem den Verbrauch und die Resistenzentwicklung in der Humanmedizin beleuchten. Andere beinhalten wiederum die Tiermedizin und Lebensmittelproduktion. Die EU unterstützt die Ausdehnung des Monitorings seit 1998 (Empfehlungen von Kopenhagen, Dänemark) und 2001 (Visby, Schweden) nachdrücklich, auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO), Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (FAO) sowie die Welttiergesundheitsorganisation (OIE) betonen die Wichtigkeit der Ausweitung eines Antibiotikaverbrauchsmengenmonitorings und Resistenzmonitorings auf den Veterinärbereich und Lebensmittelsektor (BLIX *et al.* 2007).

Die Ergebnisse dieser Monitoringprogramme dienen der Untersuchung des Antibiotikaverbrauchs und von Resistenzentwicklungen. Darüber hinaus sind die Daten für Empfehlungen des Antibiotikaeinsatzes von Tierärzten und Landwirten und dem Aufdecken von Resistenzrends nutzbar. Da einige Länder ähnliche Systeme aufgebaut haben, wird somit auch der internationale Vergleich bezüglich des Antibiotikaverbrauchs und der Resistenzentwicklungen möglich gemacht.

Wie UNGEMACH *et al.* (2006) feststellen, gibt es allerdings bislang außer in skandinavischen Ländern kaum verlässliche Daten zum Verbrauch von Antibiotika in Deutschland und Europa. Schätzungen des Verkaufsvolumens von Antibiotika in der EU und der Schweiz wurden von der Fédération Européenne de la Santé Animale (FEDESA) für die Jahre 1997 und 1999 veröffentlicht. Danach wurden 1997 insgesamt 3.494 Tonnen aktiver Wirkstoff bei Tieren und 7.695 Tonnen beim Menschen angewendet. Den größten Anteil des aktiven Wirkstoffs im veterinärmedizinischen Bereich machten dabei Tetracycline mit 66% aus, gefolgt von Makroliden (12%) und Penicillinen (9%). Die übrigen Wirkstoffgruppen waren mit 12% beteiligt. Im Gegensatz zur Humanmedizin werden aber neue Medikamente wie Cephalosporine der dritten Generation oder Fluorchinolone mit einem sehr geringen Anteil in der Tiermedizin (< 1%) angewendet. 1999 steigerte sich der Antibiotikaverbrauch um 408 Tonnen, die Anwendung von Antibiotika als Wachstumsförderer sank um 51% in Folge der Verbote von Antibiotikazusätzen als Futterzusatzstoffe (Leistungsförderer) in Futtermitteln. TEUBER (2001) gibt eine Dosierung von 241 mg/kg Körpergewicht (KG) bei Menschen und 54 mg/kg KG bei Tieren an. Österreich (6 mg/kg KG), Dänemark (24 mg/kg KG), Finland (24 mg/kg KG) und Schweden (12 mg/kg KG) liegen dabei unterhalb der angegebenen mittleren Dosis bei Tieren, während Länder wie Spanien (103 mg/kg KG), Griechenland (134 mg/kg KG) und Großbritannien (148 mg/kg KG) diese weit überschreiten. Nach SCHWARZ und

WERCKENTHIN (2001) sind solche Extrapolationen als grobe Schätzwerte zu verstehen, da Faktoren wie negative Compliance im humanmedizinischen Bereich oder Tiere in extensiven Haltungssystemen mit vernachlässigbarem Einsatz von Antibiotika im veterinärmedizinischen Sektor nicht adäquat berücksichtigt werden.

2.3.1 National: GERMAP, GERM-Vet

Dem Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland (GERMAP 2008) (KRESKEN *et al.* 2008), der Daten über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen der letzten Jahre zusammenfasst, liegen für den Veterinärbereich die Verbrauchsmengenschätzungen des Bundesverbandes für Tiergesundheit e.V. (BfT) aus den Jahren 2003 und 2005 (*siehe* Tabelle 1) zugrunde.

Im Vorwort des Berichtes weisen KRESKEN, WALLMANN und KERN (2008) im Namen der Herausgeber bereits darauf hin, dass der Bericht als Überblick zu sehen ist, keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt und fordern eine umfangreichere Datenerhebung für die Zukunft.

Nach SCHNEIDEREIT (2006, 2008) wurden in Deutschland im Auftrag des Umweltbundesamtes im Jahr 2003 durch den Bundesverband für Tiergesundheit e.V. (BfT) Anstrengungen unternommen, Verbrauchsmengen von Antibiotika in der Nutztierhaltung zu schätzen. Für die Erfassung wurden die Basisdaten dem Veterinärpanel der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) entnommen, das auf einer Stichprobenuntersuchung des Einkaufsverhaltens niedergelassener Tierärzte basiert. Die bezogenen Tierarzneimengen pro Praxis wurden stichprobenartig erhoben und auf die Grundgesamtheit der niedergelassenen Tierärzte hochgerechnet. Verkaufszahlen von öffentlichen Apotheken, die auf Grund des Dispensierrechtes gering sind, konnten hierbei nicht erfasst werden. Aus den verkauften Einheiten wurden die Wirkstoffmengen über die angegebenen Konzentrationen geschätzt. In dieser Verbrauchsmengenschätzung geht der BfT von einer Fehlerquote zwischen 10 und 20% aus. Ferner weist der BfT darauf hin, dass Einzelwirkstoffe, die in ihrem pharmakokinetischen und metabolischen Verhalten sehr unterschiedlich sein können, zu Wirkstoffklassen bzw. Produktgruppen zusammengefasst wurden, so dass weder ein Rückschluss auf ein einzelnes Produkt, noch auf die Tierart oder den Grund der Applikation möglich ist. Die auf diese Weise geschätzten Verbrauchsmengen sind Tabelle 1 zu entnehmen. Untersuchungszeitraum war das Jahr 2005, Vergleichsdaten wurden aus dem Jahr 2003 herangezogen.

Tabelle 1: Antibiotikaeinsatz in Deutschland auf Basis des Veterinärpanels der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK), Nürnberg - Quelle: (SCHNEIDEREIT 2006)

	2003	2005
Antibiotika Gesamt	724,2	784,4
Aminoglykoside	27,3	36,3
β-Lactame	155,2	199,2
Fluorchinolone	3,5	3,7
Lincosamide	7,5	12,1
Makrolide	38,6	52,6
Phenicol	4,7	4,8
Pleuromutiline	6,8	6,4
Polypeptide	23,4	21,8
Sulfonamide	71,7	97,5
Tetracycline	385,5	350,0

*alle Angaben in Tonnen

Den Abfall von Tetracyclinen von 385,5 auf 350 Tonnen erklärt SCHNEIDEREIT (2008) mit dem Auslaufen von Zulassungen mehrerer preiswerter oraler Tetracyclinpräparate, den vermehrten Einsatz der β-Lactam-Antibiotika von 155,2 auf 199,2 Tonnen mit dem Preisverfall bei Amoxicillinpräparaten. Auch die Einsatzmenge der Makrolide und Lincosamide nahm zu (siehe Tabelle 1). Als Gründe werden der kompensatorische Effekt des freiwilligen Verzichts auf antibiotische Leistungsförderer (2004 und 2005) und die daraus resultierende erhöhte Krankheitsinzidenz gesehen.

Insgesamt lässt sich der moderate Anstieg des Antibiotikaverbrauchs von 724,2 auf 784,4 Tonnen mit der Produktionsausweitung (vor allem in der Schweineproduktion), der Änderung der Produktionsweise sowie der Verfügbarkeit und dem Preisgefüge der Wirkstoffe erklären.

Im Vergleich zu anderen europäischen Ländern erkennt SCHNEIDEREIT (2006) Tendenzen bei der Antibiotikatherapie, obgleich die Verbrauchsmengen auf Grund der unterschiedlichen Erhebungsjahre der einzelnen Berichte, fluktuierender Produktionsmengen und der unterschiedlichen Berichtsstruktur nicht unmittelbar gegenüber gestellt werden können. So stellt beispielsweise die orale Gabe von Tetracyclinen in allen europäischen Veredelungsregionen einen wichtigen Bestandteil der Antibiotikatherapie dar und umfasst nahezu 50% der eingesetzten Menge. Unterschiede zwischen den einzelnen Ländern kommen dabei durch die verschiedenen Produkte und Wirkstoffdosierungen zustande.

Die für den Veterinärbereich vorliegenden Empfindlichkeitsdaten von Erregern gegenüber Antibiotika basieren auf Resultaten des seit 2001 jährlich durchgeführten GERM-Vet Monito-

ringprogramms des BVL (SCHWARZ und KEHRENBURG 2006), der vom BfT unterstützten BfT-GermVet-Studie (2004-2006) und einigen wirkstoffspezifischen Monitoringstudien (BMG 2008, KRESKEN *et al.* 2008). Das BVL hat im GERM-Vet ein Netz aus 40 nationalen Laboratorien aufgebaut, mit dessen Hilfe nach einem festgelegten, jährlich unter Berücksichtigung der aktuellen Situation modifizierten Stichprobenplan Bakterien für die Untersuchungen gesammelt und an das BVL geschickt werden, um dort einer Empfindlichkeitsprüfung gegenüber Antibiotika (Bestimmung und Bewertung der minimalen Hemmkonzentration nach Bouillon- Mikrodilution) unterzogen zu werden (BMG 2008, BVL 2008). Im GermVet wurden insgesamt 1626 Bakterienstämme, die im Zeitraum von Januar 2004 bis März 2006 gesammelt wurden, hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit gegenüber 22 antimikrobiellen Wirkstoffen und zwei Wirkstoffkombinationen untersucht (SCHWARZ *et al.* 2007). Die Trends von Antibiotikaresistenzen, die sich auf Grundlage der genannten Studien ergeben, sind im Bericht für Lebensmittel liefernde Tiere getrennt nach Nutzungsarten, aber auch für den Kleintier- (Hund, Katze) und Pferdesektor aufgeführt.

2.3.2 DANMAP / VetStat – Dänemark

Das dänische Integrierte System zur Überwachung von Antibiotikaresistenzen – DANMAP (Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Programme) - wurde 1995 vom Dänischen Ministerium für Lebensmittel, Landwirtschaft und Fischerei (*Danish Ministry of Food, Agriculture and Fisheries*) und dem Dänischen Gesundheitsministerium (*Danish Ministry of Health*) (ANONYMUS 2008a) mit Zielsetzung auf

- die Beobachtung des Auftretens von Antibiotikaresistenzen
- die Erfassung des Verbrauchs antimikrobieller Substanzen
- die Ermittlung der Beziehung zwischen dem Antibiotikaverbrauch bei Mensch und Tier und dem Auftreten bakterieller Resistenzen bei Mensch, Tier und Lebensmittel
- sowie die Einschätzung der Gefährlichkeit der Übertragung von Resistenzen von Tieren auf den Menschen (Zoonosepotential)

ins Leben gerufen, erscheint jährlich und ist unter <http://www.danmap.org/> abrufbar. Es repräsentiert auch die enge Zusammenarbeit der veterinärmedizinischen Behörden mit den Lebensmittel- und Gesundheitsbehörden des Landes, die das Ziel „vergleichbare Daten für Lebensmittel liefernde Tiere, Nahrungsmittel und Menschen“ zu erfassen und zusammenzustellen, verfolgen (BAGER 2000, ANONYMUS 2008a).

DANMAP basiert dabei auf der Prüfung repräsentativer Bakterienisolate von Zoonose-, Indikator- und pathogenen Bakterien bei Mensch, Lebensmittel und Tier. Alle Keimisolate und Ergebnisse von DANMAP werden in einer Stammsammlung aufbewahrt, die für Studienzwe-

cke zugänglich sind, um das Auftreten neuer Antibiotikaresistenzen zu ermitteln. Neben den positiven Ergebnissen werden auch negative Ergebnisse berücksichtigt, was zu Aussagen über die Abschätzung der Prävalenz der spezifischen Resistenzhäufigkeit in der Tierpopulation herangezogen werden kann. Über die Datenbank können ferner allgemeine Betriebsinformationen wie Tierzahlen, Tierart und geographische Koordinaten des Betriebes oder spezifische Informationen zum Tier, des isolierten Erregers und Empfindlichkeitsprüfung in pseudonymisierter Form abgerufen werden (BAGER 2000).

Bei Lebensmittel liefernden Tieren werden sowohl erkrankte als auch gesunde Tiere (Schlachttiere) beprobt. Untersucht werden bei letzt genannten Tieren Cäkuminhalt bei Schweinen, Rektuminhalt bei Rindern oder Kloakentupferabstriche bei Broilern.

Für die im Schlachtbetrieb zu beprobenden Tiere wird dabei die Planprobenzahl in Proportion zur jährlichen Durchlaufrate des Betriebs ermittelt. Pro Herde wird nur eine Probe gezogen.

Die Probennahme folgte einem geschichteten Stichprobenplan, der nach Angabe der Autoren dazu führt, dass große Herden überrepräsentiert sind.

Die Schweine und Geflügelbeprobung repräsentiert zwischen 95 und 98% der nationalen Fleischproduktion; bei Rindern liegt die Abbildbarkeit bei ca. 80%.

Probenisolate der erkrankten Tierpopulation werden über ein randomisiertes Stichprobenverfahren aus dänischen diagnostischen Laboren gewonnen.

Die Verbrauchsmengen von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für den Humanbereich, die Antibiotika beinhalten, werden in Dänemark von der Dänischen Arzneimittel Agentur (DMA) über ein elektronisches System monatlich erfasst. Der Verbrauch wird dabei in der täglichen definierten Dosis pro 1000 Personen (*DDD – Defined Daily Dosage*), wie sie auch in DANMAP zu finden sind, angegeben. Neben der Identität des verschreibenden Arztes und des Patienten werden über eine ID-Nummer des Arzneimittels auch Angaben zur Packungsgröße und zur Dosierung der Wirkstoffe erfasst.

Auch im Veterinärbereich unterliegen Antibiotika der Verschreibungspflicht. Der Verkauf und die Weitergabe von Arzneimitteln wurden in Dänemark auf maximal 5% des Ertrages gesetzlich limitiert, so dass ca. 95% aller in der Tiermedizin genutzten Arzneimittel über Apotheken bezogen werden und analog zur Humanmedizin erfasst werden können (STEGE *et al.* 2003).

Darüber hinaus wurde VetStat, ein nationales System zur Erfassung von Verbrauchsmengen verschreibungspflichtiger Arzneimittel bei Tieren (BAGER 2000), als relationale Datenbank konzipiert, welche Daten von Apotheken, Tierärzten und Futtermühlen bezieht und im Jahr 2000 eingeführt wurde (STEGE *et al.* 2003). Das Programm nutzt dabei die durch die Humanmedizin vorhandene Infrastruktur der Verbrauchsmengenerfassung. Ferner wurden

Tierärzte gesetzlich verpflichtet, abgegebene Medikamente einer zentralen Datenbank zuzuführen. Alle Verabreichungen von Arzneimitteln bei Lebensmittel liefernden Tieren werden monatlich gemeldet

VetStat erfasst beim Bezug von Medikamenten Informationen wie

- die Tierspezies und Altersgruppe
- den Grund der Verschreibung
- die Menge des abgegebenen Arzneimittels
- die Produktnummer
- das Bezugsdatum und
- den Beziehenden selbst über eine entsprechende Betriebs- bzw. Praxis-ID (BAGER 2000, STEGE *et al.* 2003).

In Dänemark wurden 95% der Antibiotika im Jahr 2001 (96.500 kg) über Apotheken bezogen. Zu mehr als 80% der Abgaben wurden entsprechende Informationen zur Tierart, Altersgruppe und Diagnosegruppe hinterlegt. Mehr als 90% der verschriebenen Antibiotika wurden bei Schweinen angewendet (STEGE *et al.* 2003). Die Ergebnisse der Erfassung dienen der Untersuchung bezüglich des Antibiotikaverbrauchs und von Resistenzentwicklungen. Darüber hinaus sind die Daten für Empfehlungen des Antibiotikaeinsatzes von Tierärzten und Landwirten nutzbar (BAGER 2000, STEGE *et al.* 2003). Als Bezugsgröße wird im veterinärmedizinischen Teil von DANMAP neben dem Gesamtverbrauch in kg auch die sogenannte *Defined Animal Daily Dose* (ADD und ADDkg), die von VetStat für jede Altersgruppe geschätzt wird, verwendet: Hierbei handelt es sich um die vermutete durchschnittliche Tagesdosis pro Tier, die als Erhaltungsdosis für ein Arzneimittel für eine bestimmte Indikation bei einer bestimmten Tierart angenommen wird. Die Dosis wird hierbei für standardisierte Tiere festgesetzt. Die Prinzipien der Standardisierung von Dosierungen lehnen sich an die Berechnung der *Defined Daily Dose DDD* in der Humanmedizin (siehe oben) an. Bei der ADDkg stellt die ADD pro kg Tier dar und erlaubt somit die Addition des Verbrauchs unabhängig der Tierart oder der Altersgruppe (HEUER und HAMMERUM 2005).

Der Gesamtverbrauch von Antibiotika in der Tiermedizin stieg in Dänemark um 5,2% von 115,2 Tonnen im Jahr 2006 auf 212,1 Tonnen im Jahr 2007.

Dabei stieg bei Schweinen der Anteil um 6,3% von 91 Tonnen im Jahr 2006 auf 97 Tonnen im Jahr 2007, was einem Anstieg von 3,9% pro produziertem kg Fleisch entspricht. Der Anstieg der Tetracycline und Makrolide von 26% bzw. 6,5% entspricht dem Abfall der Verschreibung der Aminoglykoside. Besonders die Verschreibung von Cephalosporinen stieg von 24 kg (2001) auf 129 kg (2007).

Wie in den vorangehenden Jahren wurden auch im Jahr 2007 ca. 15 Tonnen Antibiotika bei Rindern angewendet, wovon bei Kühen β -Lactame und Tetracycline den Hauptteil ausmach-

ten, bei Kälbern kamen vor allem Tetracycline und Makrolide zum Einsatz. Auch der Einsatz von Cephalosporinen stieg bei Kälbern stetig von 24 kg (2001) auf 65 kg (2007), 23% der Euterinjektoren beinhalten Cephalosporine der 3. und 4. Generation.

Amoxicillin wurde bei Puten im Jahr 2006 noch bei 92% der Behandlungen eingesetzt und fiel im Jahr 2007 auf 47%, während sich der Einsatz von Fluorchinolonen von 7 auf 16% mehr als verdoppelte. Bei Broilern fiel der Antibiotikaverbrauch gar um 26% trotz 5%iger Produktionssteigerung und erreichte damit das niedrigste Niveau seit 2003. Der Einsatz von Fluorchinolonen fiel um 75%, womit bei 6% der Behandlungen auf diese Antibiotikagruppe zurückgegriffen wurde (EMBORG und HAMMERUM 2007).

2.3.3 SVARM / SVARMpat / SWEDRES – Schweden

Schweden führte im Jahr 2000 das Schwedische Veterinärmedizinische Resistenzmonitoring (STRAMA - (Strategic Programme Against Antibiotic Resistance) SVARM (Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring) für den veterinärmedizinischen Sektor ein, um die Situation von Antibiotikaresistenzen bei tierpathogenen Keimen auf nationaler Ebene zu beleuchten. Das Projekt beinhaltet die kontinuierliche Empfindlichkeitsprüfung von Zoonoserregern (u.a. *Salmonella* und *Campylobacter* spp.), wie sie in der Zoonosedirektive (siehe 2.4.2.1) festgelegt wurden. Eine Ausweitung auf Lebensmittel tierischen Ursprungs ist in Planung. Ferner werden tierpathogene Keime und Indikatorkeime wie *Escherichia coli* und *Enterococcus* spp., die ein Resistenzreservoir darstellen können, routinemäßig bei Tier und Mensch untersucht, sowie Daten zum Antibiotikaverbrauch erhoben (BENGTSSON *et al.* 2007). Auch in Schweden sind Antibiotika nur auf Verschreibung und über Apotheken erhältlich. Darüber hinaus werden die Apotheken ausschließlich von zwei Großhändlern beliefert. Verkaufszahlen können in Schweden seit 2003 über die nationale Apothekenvereinigung Apoteket AB bezogen werden. Davor wurden die Verkaufszahlen der Großhändler herangezogen, die ein hohes Maß an Vollständigkeit besitzen. Tierärzten ist der Verkauf von Arzneimitteln verboten, sie dürfen unter keinen Umständen Profit aus Arzneimittelabgaben machen und Arzneimittel nur zur direkten Anwendung am Tier beziehen (BENGTSSON *et al.* 2006). Die Ergebnisse werden jährlich mit den Antibiotikaverbrauchsdaten veröffentlicht (BENGTSSON *et al.* 2007).

Im Jahr 2005 wurde SVARM auf Grund des Auftretens von Antibiotikaresistenzen auf nationaler und internationaler Ebene ausgeweitet und in SVARMpat umbenannt. So wurden 2006 Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) oder Methicillin-resistente *Staphylococcus intermedius* (MRSI) in schwedischen Tierkliniken bei Hunden isoliert. Zudem wurde in den Niederlanden MRSA bei Schweinen entdeckt. SVARMpat legt erhöhte Aufmerksam-

keit auf tierpathogene Bakterien, die Krankheiten bei Schweinen (*Escherichia coli*, *Brachyspira* spp., *Staphylococcus hyicus*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, u.a.), Rindern und Schafen (wie *Pasteurella*, *Mannheimia* spp., *Fusobacterium necrophorum* und *Eutereferg*) oder Geflügel verursachen. Das Programm läuft in enger Zusammenarbeit zwischen dem schwedischen Veterinärinstitut und dem schwedischen Tiergesundheitservice und wird vom schwedischen Landwirtschaftsministerium finanziert. Die Ergebnisse werden im Rahmen der Berichterstattung von SVARM veröffentlicht (BENGTTSSON *et al.* 2007, ANONYMUS 2008b).

In Schweden ist die Gesamtmenge des Antibiotikaverbrauchs bei Tieren seit Mitte der 90er Jahre gefallen, wobei die Verbrauchszahlen seit dem Jahr 2000 nahezu gleich geblieben sind. Der Einsatz von oralen Antibiotika ist seit 1984 um 94% gefallen und liegt heute bei nur 13% aller verkauften Antibiotika (BENGTTSSON *et al.* 2007). Die Verkaufszahlen von oralen Pleuromutilinen ist in den letzten fünf Jahren bei Schweinen um 39% gesunken, was mit den starken Bemühungen der Eindämmung der Schweinedysenterie zu begründen ist. Auch der Einsatz von Makroliden ist um 31% zurückgegangen. Der Einsatz oraler Tetracyclinen ist dafür seit dem Jahr 2000 um 21% gestiegen, was eine Veränderung im Verschreibungsverhalten bei respiratorischen Erkrankungen der Schweine widerspiegelt (BENGTTSSON *et al.* 2006).

SWEDRES stellt das humanmedizinische Pendant zu SVARM dar, ist Teil des STRAMA und greift beim Antibiotikaverbrauch auf das Europäische System zur Überwachung des Antibiotikaverbrauchs (ESAC) zurück, welches die Verbrauchstrends von 10 europäischen Ländern der letzten 8 Jahre aufzeigt.

2.3.4 NORM/NORM-Vet – Norwegen

NORM/NORM-Vet ist Teil des Aktionsplans der norwegischen Regierung gegen Antibiotikaresistenzen, welcher im Jahr 2000 erlassen wurde, und lässt die Wichtigkeit einer regelmäßigen Überwachung zur Eindämmung von Antibiotikaresistenzen erkennen. NORM/NORM-Vet wurde mit dem Ziel eingeführt, zuverlässige mikrobiologische und epidemiologische Daten mit dem Auftreten und der Verbreitung von Antibiotikaresistenzen zu vergleichen. Damit wurde die Notwendigkeit eines Verbrauchsmengen- und Resistenzmonitoring im Human- und Veterinärbereich gesehen.

Das NORM Überwachungsprogramm für humanpathogene Erreger wurde bereits 1999 initiiert, das NORM-Vet Programm wurde im Jahr 2000 eingeführt und wird vom Zoonose Center des norwegischen Veterinärinstitutes koordiniert.

Die Verbrauchsmengen basieren dabei auf Zahlen des Großhandels, die ihre Verkaufszahlen (Apotheken, Tierärzte, Futtermühlen) dem norwegischen Gesundheitsamt seit 2002 verpflichtend übermitteln müssen. Antibiotika unterliegen auch in Norwegen der Verschreibungspflicht und können vom Verbraucher nur über Apotheken bezogen werden. Die Verbrauchsdaten zu Futterzusatzstoffen, die antibiotische und coccidiostatische Wachstumsförderer beinhalten, fließen im Norwegischen Amt für Lebensmittelsicherheit zusammen (BLIX *et al.* 2007).

In Norwegen belief sich der Einsatz von Antibiotika bei Tieren im Jahr 2006 auf 6.448 kg (Angabe ohne Fische). Damit ist der Antibiotikaeinsatz von 1995 bis 2001 annähernd um 40% gesunken und pendelte sich in den Folgejahren relativ stabil bei diesem Verbrauchswert aktiven Wirkstoffs ein. Der erfolgreiche Rückgang des Antibiotikaeinsatzes ist letztlich auch auf eine erfolgreiche Kampagne norwegischer Landwirtschaftsorganisationen in den 90er Jahren zurückzuführen. Der Anteil an Penicillinen stieg von 1995 bis 2005 von 24 auf 41% an, wovon 77% der eingesetzten Präparate β -Lactamase-sensitiv waren. Die Verkaufszahlen von Sulfonamiden fielen von 14% (1995) auf 0,4% (2006). Der Anteil an Tetracyclinen fiel im gleichen Raum unmerklich von 5 auf 4%.

2006 war der Einsatz von Kokzidiostatika bei Broilern im direkten Vergleich zu den 1995 verbannten Wachstumsförderern vergleichsweise höher, was sich aber mit einer Produktionsausweitung erklären lässt. Während 1995 *Monensin* die meist eingesetzte Ionophore in der Geflügelwirtschaft war, ist es nun *Narasin* bei den Kokzidiostatika.

Bei Fischen lag der Einsatz antimikrobieller Wirkstoffe 2006 bei 1.428 kg aktiver Substanz (BLIX *et al.* 2007).

Zusätzlich werden in Norwegen jährlich das Überwachungsprogramm für terrestrische und aquatische Tiere (NOK) und der Zoonose Report, der sich auf Artikel 9 der Zoonosedirektive 2003/99/EC (*siehe* 2.4.2.1) bezieht, veröffentlicht.

2.3.5 MARAN – Niederlande

Auch MARAN – Monitoring von Antibiotikaresistenzen und Antibiotikaverbrauch der Niederlande zeigt den Antibiotikaeinsatz und Resistenzrends auf. Der Bericht wird vom niederländischen Ministerium für Landwirtschaft, Umwelt und Lebensmittelqualität finanziert und ist über das Zentrale Veterinärinstitut erhältlich. Er erscheint seit 2002 jährlich.

Seit 1990 stehen die Verkaufszahlen der FIDIN – Vereinigung der niederländischen Veterinärarzneimittelindustriellen und Importeure, die mehr als 95% des Niederländischen Marktes repräsentieren, für Einzel und Gruppenanwendung zur Verfügung.

Wie auch in den Jahren 1998 bis 2005, in denen ein Anstieg um 182.000 kg zu verzeichnen war, stiegen auch im Jahr 2005 die Verkaufszahlen von Antibiotika um 55.000 kg (12%) auf 508.000 kg. Dabei lag die Steigerungsrate der Lebensmittelproduktion, die vornehmlich Schweine, Broiler und Kälber ausmacht, im gleichen Jahr nur bei 1,1%. Auch in den Vorjahren war der Anstieg der Lebensmittelproduktion nie proportional zum Anstieg des Antibiotikaeinsatzes.

Die Verkaufszahlen von Wachstumsförderern sanken dabei im Jahr 2005 von 75.000 auf 40.000 kg, was den stetigen Rückgang durch das Verbot antibiotischer Futtermittelzusatzstoffe durch die EU bis 2006 erkennen lässt. Die veröffentlichten Daten bestätigen, dass Quantität und Intensität des Antibiotikaeinsatzes ansteigen. Auch der Einsatz von Fluorchinolonen und Makroliden, Wirkstoffgruppen die auf Grund ihrem Risiko für die öffentliche Gesundheit diskutiert werden, sind in 2005 abermals beachtlich angestiegen (BONTH und PELICAAN 2006).

Ferner zeigt das stetige Monitoring des Untersuchungsinstitutes für Volks- und Landwirtschaft (*Agricultural Economics Institute* - LEI), das auf Daten landwirtschaftlicher Betriebe basiert, einen Anstieg der *daily dosage per animal per year* (dd/ay) – tägliche Dosis pro Tier pro Jahr bei Ferkeln und Sauen um 6,3%, bei Mastschweinen um 10,1% und bei Broilern um 3,7%. Nur beim Milchvieh wurde ein Rückgang um 6,8% verzeichnet.

In den Vorjahren konnte der Anstieg zum Teil mit dem Auftreten von Krankheiten wie PIA (Porcine Intestinale Adenomatose) und Circovirus begründet werden, die aber im Berichtsjahr 2005 nicht nennenswert aufgetreten sind. Auch können die finanziellen Anreize beim Verkauf und der verbotene Einsatz von Antibiotika auf Seiten der Industrie, Großhändler und Tierärzte sowie die höheren wirtschaftlichen Erfolgsaussichten auf Seiten der Landwirtschaft in die Überlegungen mit einbezogen werden.

2.3.6 VMD - Veterinary Medicines Directorate der DEFRA – UK

Im Vereinten Königreich werden seit 1998 Verkaufszahlen tiermedizinischer Pharmazeutika durch das Veterinary Medicines Directorate (VMD) als ausführendes Organ des Departments of Environment, Food and Rural Affairs (Defra) erhoben und zusammengeführt. Das DEFRA veröffentlicht ferner Daten zur Resistenzsituation und Antibiotikaempfindlichkeit pathogener Erreger und Zoonoseerreger. Die Verkaufszahlen werden von den Pharmaunternehmen freiwillig zur Verfügung gestellt. Seit 2006 beinhaltet der Bericht dabei auch Daten von durch Tierärzte importierten Produkten. Die Gesamtverkaufszahlen waren in den Jahren 1998 bis 2003 mit 434 Tonnen aktiven Wirkstoffs pro Jahr relativ konstant. Während im Jahr 2004 noch ein Anstieg um 20 Tonnen auf 454 Tonnen zu verzeichnen war, fielen die Verkaufszah-

len auf 387 Tonnen aktiven Wirkstoffs im Jahr 2007. Der größte Teil fiel 2007 in Großbritannien dabei mit 44,63% auf Tetracycline. Auf Trimethoprim/Sulfonamide entfielen 18,8%, 18,6% auf β -Lactame und 8,5% auf Makrolide. Tabelle 2 zeigt die Verteilung der Gesamtmenge und den Verlauf von 2002 bis 2007 auf einzelne antimikrobielle Wirkstoffgruppen. Der Antibiotikaverbrauch für Lebensmittel liefernde Tiere beläuft sich dabei für das Jahr 2007 auf 87% (335 Tonnen) des Gesamtverbrauchs und ist mit dem der Vorjahre zu vergleichen. Bei Betrachtung nach Applikationsart entfallen von der eingesetzten Gesamtmenge 53% auf Fütterungsarzneimittel, 36% auf orale Medikation, 10% auf injizierbare, 0,8% auf intrazisternale und 0,5% auf andere Applikationsformen (GOODYEAR 2008).

Tabelle 2: Antibiotikaverkaufsmengen von 2002 – 2007,
Quelle (GOODYEAR 2008)

	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Tonnen aktiver Wirkstoff						
Tetracycline	217	212	243	240	192	174
Trimethoprim/ Sulfonamide	89	89	77	74	71	73
β -Lactam	60	62	63	60	70	72
Aminoglykoside	22	21	22	20	21	20
Makrolide	38	39	37	37	36	33
Fluorchinolone*	1	1	1	2	2	2
Andere	13	12	11	12	13	14
Total	440	435	424	446	405	387
Davon entfallen auf Lebensmit- tel liefernde Tiere	386	377	393	390	356	335
*Fluorchinolone (kg)	1,365	1,364	1,412	1,451	1,616	1,951

2.3.7 Schweizerisches Heilmittelinstitut *Swissmedic* - Schweiz

Das Schweizerische Heilmittelinstitut *Swissmedic* (2008), das die Verbrauchsmengen von Antibiotika seit 2004 auf Basis der Verkaufszahlen des Großhandels erhebt, teilt in seinem Bericht für das Jahr 2007 mit, dass die vertriebene Antibiotikamenge in der Tiermedizin im Jahr 2007 im Vergleich zum Vorjahr um fünf Prozent (+3,4 t) auf 72 Tonnen gestiegen ist. Dies sei vor allem auf den vermehrten Einsatz von Fütterungsarzneimittel bei Nutztieren zurückzuführen. Ein Zusammenhang mit vermehrt beobachtetem Auftreten von Durchfallerre-

gern in der Schweinemast wird angenommen. Bei den injizierbaren Arzneimitteln für Nutztierre stellte Swissmedic einen Anstieg der modernen Wirkstoffe (Fluorchinolone und Cephalosporine der dritten und vierten Generation) fest. Bei der Erfassung der Verbrauchszahlen können umgewidmete Humanarzneien und importierte Arzneimittel nicht erfasst werden. Auch kann keine Aussage über den direkten Einsatz am Tier, zur Therapieintensität und die unterschiedliche Potenzen der Wirkstoffe getroffen werden. Die Angaben erfolgen in kg Wirkstoff.

Tabelle 3 und Tabelle 4 geben Mengen die Verbrauchsmengenentwicklung der Schweiz in den letzten Jahren wieder. Eine Zunahme wurde vor allem bei Präparaten zum Einsatz bei Nutztieren vermerkt. Dabei spielen orale Antibiotika mit 77,5% oder 55,78 t die größte Rolle, was einer Zunahme von 7,5% (+ 3,8 t) gegenüber 2005 entspricht. Swissmedic führt das auf den vermehrten Absatz von Arzneimittelvormischungen (AMV) zurück. Der Reihe nach folgen entsprechend der Anwendung die parenterale (12,9% oder 9,29 t), die intramammäre (7,7% oder 5,54 t) und topische (externe) Applikation (1,9% oder 1,4 t)(SWISSMEDIC 2008).

Tabelle 3: Gesamtmenge aller Wirkstoffe getrennt nach Wirkstoffgruppen (Angaben in t)
Quelle: (SWISSMEDIC 2008)

	2005	2006	2007
Sulfonamide	32,0	27,3	29,4
Tetracycline	11,4	15,6	17,4
Penicilline	11,9	13,2	12,4
Cephalosporine	0,4	0,4	0,5
Aminoglykoside	3,8	3,8	3,8
Amphenicole	0,2	0,2	0,2
Makrolide	2,2	3,3	3,7
Fluorchinolone	0,3	0,3	0,4
Polymyxine	2,0	2,0	1,8
Weitere(*)	4,4	2,3	2,4
Total t	68,7	68,6	72,0

(*) u.a. Trimethoprim, Clavulansäure, Radikalbildner, Pleuromutiline

Tabelle 4: Vertriebsmengen nach den Nutzungskategorien der Zieltierarten (Angaben in tonnen) Quelle: (SWISSMEDIC 2008)

	2005	2006	2007
Heimtiere	1,1	1,0	1,1
Nutztiere	59,4	59,1	63,3
Heim- und Nutztiere	8,2	8,5	7,6
Total t	68,7	68,6	72,0

2.3.8 AURES – Österreich

Das Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend (BMGFJ) in Österreich veröffentlicht seit 2005 in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen für Antibiotikaresistenz-Überwachung, die aus Fachleuten der Human- und Veterinärmedizin bestehen, jährlich den Bericht „AURES - Antibiotikaresistenz und Verbrauch antimikrobieller Substanzen in Österreich“. Erklärtes Ziel der Arbeitsgruppe ist die nachhaltige und vergleichbare Darstellung bestehender, für Österreich repräsentativer Datenquellen mit besonderer Berücksichtigung österreichischer Charakteristika und Entwicklungstrends im Bereich Antibiotikaresistenz und Verbrauch antimikrobieller Substanzen.

Seit 2004 werden in Folge der Einführung der Zoonoserichtlinie (*siehe 2.4.2.1*) flächendeckende Erhebungen zum Resistenzverhalten ausgewählter Zoonoseerreger und Indikatorbakterien in der österreichischen Nutztierpopulation durchgeführt.

Der Verbrauch antimikrobieller Substanzen für die Tiermedizin ist in AURES, im Gegensatz zur Humanmedizin, in welcher über das Europäische System zur Überwachung von Resistenzen gegen antimikrobielle Substanzen (EARSS) und der Europäischen Überwachung des Verbrauchs antimikrobieller Substanzen (ESAC - European Surveillance Of Antimicrobial Consumption) belastbare Daten zum Antibiotikaverbrauch existieren, für Österreich nicht abgebildet (MITTERMAYER *et al.* 2008).

2.3.9 ITAVARM – Italien

Seit 2003 kommt Italien mit ITAVARM – *Monitoraggio dell'antibioticoresistenza in medicina veterinaria in Italia* (Italienisches Antibiotikaresistenzmonitoring für die Veterinärmedizin) den Vorgaben der Zoonoserichtlinie (*siehe 2.4.2.1*) nach. Die Daten wurden bei Lebensmittel liefernden Tieren und Haustieren erhoben. Informationen zu Untersuchungen über die Resistenzsituation und Antibiotikaempfindlichkeit gibt ITAVARM, wie auch andere Berichte für tierpathogene Erreger (u.a. *Pasteurellen*, *koagulase positive Staphylokokken*, *Streptokokken*, *E. coli*), Zoonoseerreger (u.a. *EHEC*, *Salmonella spp.*) und Indikatorbakterien (u.a. *E. coli*, *Enterococchen*) an. Die Daten werden vom Referenzzentrum für Antibiotikaresistenz in Kooperation mit regionalen Veterinärinstituten für Prävention und Kontrolle von Tierkrankheiten und Zoonosen (IIZZSS – *Istituti Zooprofilattici Sperimentali*) erhoben, wobei sich die Arbeit nicht nur auf die Laborüberwachung beschränkt. Darüber hinaus werden auch Daten zum Antibiotikaverbrauch in der veterinärmedizinischen Praxis und der Lebensmittelproduktion gesammelt, wie Bestrebungen zur Erhebung von Antibiotikaverbrauchsmengen 2002 durch eine

Befragung von 106 von 250 ausgewählten Tierärzten zur Einschätzung des Antibiotikaverbrauchs bei Rindern zeigen. Demnach wurden Antibiotika der neueren Generation (Cephalosporine der 3. und 4. Generation, neue Aminoglykoside und Fluorchinolone) von 12% der Befragten bei Mastitis, 68% bei neonataler Enteritis und 28% bei respiratorischen Erkrankungen eingesetzt. Ferner gaben 12% Fenicole (Florfenicol) als Mittel der Wahl bei respiratorischen Erkrankungen an (BATTISTI *et al.* 2004).

2.3.10 Antibiotikaverbrauchsmengen europäischer Länder / Weitere Programme zum Resistenzmonitoring

Tabelle 5 fasst die Erfassungssysteme europäischer Länder vergleichend zusammen und gibt neben der Erfassungsart auch die Verbrauchsmengen aktiven Wirkstoffs an. Demographische Angaben zur Viehdichte und Entwicklung blieben unberücksichtigt. Neben den genannten Monitoringprogrammen existieren eine Reihe weiterer Monitoringstudien (Red de Vigilancia de Resistencias Antibióticas en Bacterias de Origen Veterinario – VAV - Spanien, Veterinary and Agrochemical Research Centre – VAR – Belgien oder Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des Aliments – AFSSA – Frankreich), die sich wie auch AURES oder ITA-VARM vorwiegend mit der Resistenzsituation und Antibiotikaempfindlichkeit pathogener Erreger, Zoonoseerreger und Indikatorbakterien auseinandersetzen. Diese sollen im Folgenden nicht weiter im Detail beschrieben werden.

Tabelle 5: Antibiotikaverbrauchsmengen europäischer Länder und deren Erfassung

Angabe in t aktiver Wirkstoff	D		DK		S		
	2003	2005	2006	2007	2005	2006	2007
Antibiotika							
Gesamt	724,2	784,4	115,150	121,100	16,389	17,164	17,106
Aminoglykoside	27,3	36,3	10,500	8,150	0,762	0,750	0,718
β-Lactame	155,2	199,2	34,150	35,350	9,491	9,997	9,463
Fluorchinolone	3,5	3,7	k.A.	k.A.	0,184	0,195	0,180
Lincosamide	7,5	12,1					
Makrolide	38,6	52,6	22,050	23,800	1,08	1,254	1,520
Pleuromutiline	6,8	6,4			0,338	0,459	0,506
Phenicole	4,7	4,8	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Polypeptide	23,4	21,8			k.A.	k.A.	k.A.
Tetracycline	385,5	350,0	32,650	38,200	1,562	1,516	1,853

	D		DK		S		
Sulfonamide	71,7	97,5	0,750	0,750	2,535	2,543	2,427
Trimetoprim/Sulf.			13,800	13,850			
Trimethoprim/Der.					0,437	0,450	0,438
Andere			1,250	1,100	k.A.	k.A.	k.A.
Erfassung	Schätzung		Apotheken Futtermühlen Tierärzte zentrale Erfassung		Verkaufszahlen (Apotheken) zentrale Erfassung		
Erfassung Tierart	X						
Bemerkung			Seit 2001 Angabe ADDkg/Tier Verbrauch aus Aquakultur wird seit 2001 integriert		Verbrauch aus Aquakultur wird gesondert geführt 0,017 0,028 0,021		
Angabe in t	N		NL		UK		
	2005	2006	2004	2005	2005	2006	2007
Antibiotika							
Gesamt	6,034	6,448	453	508	446	405	387
Aminoglykoside	0,156	0,157	9	11	20	21	20
β-Lactame	2,598	2,663	45	54	60	70	72
Fluorchinolone	0,030	0,029	7	8	2**	2**	2**
Lincosamide	0,018	0,019	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Makrolide	k.A.	k.A.	24	29	37	36	33
Tetracycline	0,226	0,278	269	307	240	192	174
Sulfonamide	0,022	0,020	93	93	74	71	73
Trimethoprim/Sulf.	1,295	1,652					
Andere	1,689	1,630	6	6	12	13	14
	(incl. Kombipräparate)						
Erfassung	Verkaufszah- len* (Übermittlung verpflichtend)		Verkaufszahlen* (Übermittlung frei- willig)		Verkaufszahlen* (Übermittlung freiwillig)		
Erfassung Tierart	Darstellung nach Applikationsart		X		X		
Bemerkung	Verbrauch aus Aqua- kultur wird gesondert geführt 1,215 1,428				**Fluorquinolone (kg) 1,451 1,616 1,951		

*von Pharmaindustrie / Grosshandel

2.4 Rechtsgrundlagen

Wie in 2.3 gezeigt, haben andere Länder auf den Ruf nach einem Verbrauchsmengenmonitoring antimikrobieller Substanzen reagiert und bereits Systeme zur Erfassung von Antibiotikaverbrauchsmengen etabliert. Beim Einsatz von Medikamenten mit antibakterieller Wirkung ist im Sinne des Verbraucherschutzes stets ein ausreichendes Maß an Sicherheit zu gewährleisten. Dieser Forderung kommen die Europäische Union und die Bundesrepublik Deutschland durch entsprechende gesetzliche Bestimmungen nach. Zusätzlich ist in Anbetracht des Einsatzes antibakteriell wirksamer Arzneistoffen der Problematik übertragbarer Vielfachresistenzen von Bakterien besondere Beachtung zu schenken (KIETZMANN 2004).

Im Folgenden werden rechtliche Grundlagen europäischen und deutschen Rechts aufgegriffen, die die Basis der Umsetzung eines Verbrauchsmengenmonitorings bedeuten können.

2.4.1 Grundsätzliche rechtliche Vorgaben

2.4.2 Arzneimittelrecht der EU

Richtlinien der EU stellen im Gegensatz zu Verordnungen kein unmittelbar geltendes Recht dar, sondern formulieren lediglich Ziele, die in nationales Recht umgesetzt werden müssen. Verordnungen der Kommission sind in allen Teilen verbindlich und gelten unmittelbar ab dem Zeitpunkt ihrer Verabschiedung in jedem Mitgliedsstaat.

2.4.2.1 Zoonoserichtlinie 2003/99/EG

Richtlinie 2003/99/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 17. November 2003 zur Überwachung von Zoonosen und Zoonoseerregern (RL 2003/99/EG 2003) sieht vor, ein System zur Überwachung bestimmter Zoonosen, die namentlich in Anhang I dieser Richtlinie benannt werden, sowohl auf einzelstaatlicher als auch auf Gemeinschaftsebene einzuführen und definiert die Anforderungen der EU an die flächendeckende Erfassung von Antibiotikaresistenzen bei Zoonoseerregern, die Zulieferung der Daten an die EU und die effiziente Nutzung der eingeholten Informationen.

Die Richtlinie schafft rechtliche Rahmenbedingungen, Entwicklungstendenzen und Quellen von Zoonosen und Zoonoseerregern bei Tieren, in Lebensmitteln, in Futtermitteln und beim Menschen zu erfassen, „das besorgniserregende Auftreten gegen antimikrobiell wirkende Stoffe (wie etwa antimikrobiell wirkende Arzneimittel und Futterzusätze) zu überwachen“ (*in Erwägung der Gründe* (16), RL 2003/99/EG 2003), und soll sicherstellen, dass Zoonosen,

Zoonoseerreger und diesbezügliche Antibiotikaresistenzen ordnungsgemäß überwacht sowie dass lebensmittelbedingte Krankheitsausbrüche in epidemiologischer Hinsicht gebührend untersucht und bewertet werden (RL 2003/99/EG, *Kapitel I, Artikel 1*). Ferner soll die Erfassung der zur Beurteilung wichtigen Informationen wie dem Erkennen und Beschreiben möglicher Gefahren, der Expositionsbewertung, sowie der Risikoanalyse ermöglicht werden (RL 2003/99/EG, *Kapitel III, Artikel 4*).

Die Routineüberwachung soll dabei auf den für die Beurteilung am besten geeigneten Stufen (Ebene der Primärproduktion und/oder anderen Stufen der Lebensmittelkette inklusive der Lebens- und Futtermittel) erfolgen (RL 2003/99/EG, *Kapitel III, Artikel 4*). Sind die Daten der Überwachung nach Artikel 4 nicht ausreichend, besteht die Möglichkeit über die Routineüberwachung hinaus zusätzlich koordinierte Überwachungsprogramme, deren Programmmerkmale in Anhang III beschrieben werden, aufzustellen (RL 2003/99/EG, *Kapitel II, Artikel 5*).

Anhang II benennt die Kriterien, die für die Überwachung von Antibiotikaresistenzen notwendig sind. So müssen bei der Überwachung vergleichbare Daten über Antibiotikaresistenzen bei Zoonoseerregern und anderen relevanten Erregern erfasst werden können (RL 2003/99/EG, *Kapitel III, Artikel 7*).

Als Mindestinformation soll das Überwachungssystem die überwachten Tierarten, die Bakteriengattungen und /oder Bakterienstämme, das angewandte Probenahmeverfahren, die überwachten antimikrobiell wirkenden Stoffe, die zum Resistenznachweis bzw. zum Nachweis von Mikrobenisolaten angewandten Labormethoden und die zur Probenahme und Datenerfassung angewandte Methoden liefern. Darüber hinaus sollen die Mitgliedsstaaten gewährleisten, dass das Überwachungssystem einschlägige Informationen, zumindest über eine repräsentative Anzahl von Isolaten von *Salmonella spp.* und *Campylobacter jejuni* bzw. *coli* von Rindern, Schweinen und Geflügel, sowie aus Tieren gewonnene Lebensmittel liefert.

Die Bewertung der Entwicklungstendenzen und Quellen von Zoonosen, Zoonoseerregern und Antibiotikaresistenzen sowie deren Übermittlung an die Kommission steht unter der Federführung des jeweiligen Mitgliedstaates (RL 2003/99/EG, *Kapitel V, Artikel 9*). Die Mindestanforderung der zu erstellenden und übermittelnden Berichte regelt Anhang IV.

Die Zuständigkeit für die Umsetzung sowie die Implementierung der Zoonoserichtlinie obliegt in Deutschland dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR).

2.4.2.2 VO 2377/90 (EWG) und VO (EU) 37/2010

Die seit 1992 geltende „Verordnung (EWG) 2377/90 (VO 2377/90 (EWG) 1990) zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs sowie arznei- und lebensmittelrechtliche Bestimmungen“ regelt Rückstandshöchstmengen (Maximum Residue Limits, MRL) für Arzneistoffe bzw. die Anwendung von Arzneimitteln bei Lebensmittel liefernden Tieren. Dabei sollen zum Schutz des Verbrauchers die Höchstmengen für Arzneimittelrückstände nach anerkannten Grundsätzen der Unbedenklichkeit festgesetzt werden.

So dürfen bei diesen Tieren nur Arzneimittel verwendet werden, die in Anhang I, II oder III der VO 2377/90 (EWG) bzw. in Tabelle 1 der Nachfolgeverordnung aufgelistet sind. Die Einstufung in die Anhänge I - IV (Rosa Liste) obliegt dabei dem Ausschuss für Tierarzneimittel nach Verordnung (EG) 726/2004. Anhang I enthält Stoffe, für die die Rückstandsbewertung mit der Festsetzung endgültiger MRL abgeschlossen ist.

Anhang II führt die in Tierarzneimittel verwendeten pharmakologisch wirksamen Stoffe, für die eine Festsetzung von Rückstandshöchstmengen nicht notwendig ist.

Des Weiteren berücksichtigt Anhang III Stoffe, für die für einen Zeitraum von fünf Jahren (einmalig um zwei Jahre verlängerbar) vorläufige Rückstandshöchstwerte festgesetzt werden. Danach ist eine Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren nur noch nach Einstufung des entsprechenden Wirkstoffes in die Anhänge I oder II möglich.

Die in Anhang IV gelisteten Stoffe (entspricht Tabelle 2 der VO 37/2010) dürfen bei Lebensmittel liefernden Tieren generell nicht angewendet werden. MRLs können für die hier gelisteten Stoffe nicht bestimmt werden.

Zur Vermeidung gesundheitsgefährdender Arzneimittelrückstände werden im Rahmen der Arzneimittelzulassung Wartezeiten festgelegt, die eine ausreichende Sicherheitsspanne beinhalten und somit ein sicheres Unterschreiten der MRL gewährleisten (KIETZMANN 2004, AMG 2009 § 4).

Ferner wurde die VO 2377/90 (EWG) zum 04. September 2009 durch die Folgeverordnung (EG) 470/2009 ((EG) 470/2009 2009) abgelöst, die die Verfügbarkeit von AM für Lebensmittelliefernde Tiere verbessern soll, indem künftig die Extrapolation bestehender Rückstandshöchstmengen (MRL) auf andere Gewebe bzw. Tierarten ermöglicht wird.

Die bereits vorhandenen MRLs (Anhänge I-IV) sind über eine gesonderte Verordnung in die ab 4. September 2009 geltenden therapeutischen Klassen (siehe Artikel 14) übertragen worden.

Die Verordnung (EU) 37/2010 über pharmakologisch wirksame Stoffe und Ihre Einstufung hinsichtlich der Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs ((EU) 37/2010 2010) ersetzte zum 20. Januar 2010 die seit 1992 geltende Verordnung zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs sowie arznei- und lebensmittelrechtliche Bestimmungen zu Rückstandshöchstmengen für Tierarzneimittel in Nahrungsmitteln tierischer Herkunft (VO 2377/90 EWG 1990). Die bereits vorhandenen Rückstandshöchstwerte (MRLs) (Anhänge I – IV der VO 2377/90 EWG) wurden in zwei Tabellen der nun geltenden Verordnung übertragen, womit die Einteilung in erlaubte und unerlaubte Stoffe somit weiterhin bestehen bleibt. Eine weitere Unterteilung der erlaubten Stoffe in gesondert benannte Klassen der Anhänge I, II und III der VO 2377/90 EWG wurde dabei nicht vorgenommen. Die in Anhang I – III der Vorgängerverordnung genannten Stoffe werden nunmehr in Tabelle 1 der VO 37/2010 geführt. Einschränkungen bezüglich bestimmter Tierarten, Nutzungsrichtungen oder zeitlichen Befristungen von MRLs, die zur Einstufung in die bisherigen Anhänge I und III führten, wurden übernommen und werden auch bei der künftigen Bewertung von Stoffen Anwendung finden. Die bislang in Anhang IV geführten Stoffe, deren Anwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren nicht erlaubt ist, weil Rückstände dieser Stoffe ungeachtet eines Grenzwertes eine Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellen, finden sich nun in der Tabelle 2 der VO 37/2010.

2.4.3 Arzneimittelrecht in Deutschland

2.4.3.1 Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln - Arzneimittelgesetz (AMG)

Das Arzneimittelgesetz (AMG 2009) in der Fassung vom 12. Dezember 2005, zuletzt geändert durch das Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 17. Juli 2009 ist in 18 Abschnitte eingeteilt, die im Folgenden nicht alle näher beleuchtet werden sollen. Es wurde erlassen, um „im Interesse einer ordnungsgemäßen Arzneimittelversorgung von Mensch und Tier für die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln, insbesondere für die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel zu sorgen (Erster Abschnitt, §1)“. Neben dem Zweck des Gesetzes und Begrifflichkeiten werden in den Abschnitten zwei bis fünf die Anforderungen, die Herstellung, die Zulassung und die Registrierung von Arzneimitteln festgelegt. Weiterhin finden sich Regelungen zum Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung (Abschnitt 6), Abgabe von Arzneimitteln (Abschnitt 7) und Sicherung und Kontrolle der Qualität (Abschnitt 8).

Eine Veränderung der Behandlung Lebensmittel liefernder Tiere ergab sich seit 01.01.2006 in der 11. Novelle des AMG durch den Wegfall der Möglichkeit, Fütterungsarzneimittel über

einen Herstellungsauftrag herstellen zu lassen (Abschnitte 3 und 9), sowie dem Verbot der Einmischung von Arzneimittelvormischungen in das Futter auf den Hof (Abschnitte 1 und 9). seit 01.11..2002.

Der neunte Abschnitt beleuchtet Sondervorschriften für Arzneimittel, die bei Tieren angewendet werden. So dürfen nach § 56 Fütterungsarzneimittel oder Arzneimittel-Vormischungen nur auf Verschreibung eines Tierarztes vom Hersteller an den Tierhalter abgegeben werden. Ferner dürfen in ein verschriebenes Fütterungsarzneimittel maximal drei Arzneimittel-Vormischungen, die jeweils für die zu behandelnde Tierart zugelassen sind, eingemischt werden, wobei nicht mehr als eine Vormischung mit mehreren antibakteriellen Wirkstoffen oder zwei mit jeweils nicht mehr als einem antibakteriellen Wirkstoff enthalten sein dürfen (§56 Abs. 2 Satz 2). Die Anwendung von Fütterungsarzneimitteln (AMG 2009 §56 Abs. 5 Nr.4b) unterliegt - wie auch die Anwendung antimikrobiell wirksamer Stoffe, die nicht ausschließlich für die lokale Anwendung vorgesehen sind (AMG 2009 §56 a Abs. 1 Nr.5b) - der Beschränkung des Abgabzeitraums von sieben Tagen, sofern die Zulassungsbedingungen nicht eine längere Anwendung vorsehen. Für lokal anzuwendende und systemisch nicht verfügbare antibakteriell wirksame Substanzen und andere verschreibungspflichtige Arzneimittel gilt eine Abgabefrist von 31 Tagen (EMMERICH und UNGEMACH 2008).

Eine erneute Abgabe verschreibungspflichtiger Arzneimittel an Lebensmittel liefernde Tiere ist an eine Untersuchung der zu behandelnden Tiere in einem Zeitraum von 31 Tagen vor Ablauf der Behandlungsfrist gebunden. § 56a regelt ferner in Abs. 2 die Umwidmung von Arzneimitteln, sofern die arzneiliche Versorgung der zu behandelnden Tiere ernstlich gefährdet wäre. Die anzugebende Wartezeit im Falle einer Umwidmung regelt §12a der TÄHAV (siehe 2.4.3.2)

Nach § 47 Abs. 1c (Abschnitt 7, Abgabe von Arzneimitteln) in Verbindung mit § 67a (Datenbankgestütztes Informationssystem – Abschnitt 11, Überwachung) des Arzneimittelgesetzes (AMG 2009), in dem die Errichtung eines Informationssystems über Arzneimittel vorgeschrieben wird, ist es möglich, eine zentrale Sammlung der in den Tabellen der VO (EU) 37/2010 oder in einer der Anlagen der Verordnung über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung genannten und durch pharmazeutische Unternehmer und Großhändler an Tierärzte abgegebenen Stoffe mit antimikrobieller Wirkung durch das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erstellen zu lassen.

Zur Erfüllung ihrer gesetzlichen Aufgaben werden die Daten aus dem Informationssystem über Arzneimittel und deren Hersteller oder Importeure an die zuständigen Behörden und Bundesbehörden sowie an die Europäische Arzneimittelagentur übermittelt.

Art und Inhalt des Informationssystems, Datenübermittlung an DIMDI, Bereitstellung von Daten und Nutzung des Informationssystems, sowie Speicherungsfrist und Auskunftsrecht

regelt dabei die Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information vom 24. Februar 2010 (DIMDI – Arzneimittelverordnung – DIMDI – AMV) (DIMDI - AMV 2010).

2.4.3.2 Verordnung über tierärztliche Hausapotheken (TÄHAV)

Die Tierärztliche Hausapotheken-Verordnung (TÄHAV) in der Fassung vom 10. August 2001 ist in einer Neufassung am 30. Dezember 2006 und per Änderungsverordnung vom 16. März 2009 zum 21. März 2009 in Kraft getreten (TÄHAV 2009).

Einleitend wird der Anwendungsbereich für den Erwerb, die Herstellung, die Prüfung, die Aufbewahrung und die Abgabe von Arzneimitteln durch Tierärzte und durch Apotheken der tierärztlichen Bildungsstätten, sowie für die Verschreibung und Anwendung von Arzneimitteln durch Tierärzte festgelegt. Ferner werden die für den Betrieb einer tierärztlichen Hausapotheke zu beachtenden Regeln der veterinärmedizinischen Wissenschaft (z.B. *Antibiotika-Leitlinien*, siehe 2.1) und bei der Herstellung, Prüfung, Aufbewahrung und Abgabe von Arzneimitteln zusätzlich zu beachtenden Regeln der pharmazeutischen Wissenschaft (z.B. Arzneibuchvorschriften) vorgeschrieben.

Da mit der 11. Novelle des AMG der Herstellungsauftrag von Fütterungsarzneimitteln gestrichen wurde, regelt die TÄHAV nunmehr die Verschreibung von Fütterungsarzneimitteln. Diese kann auch an Hersteller in anderen Mitgliedsstaaten der Europäischen Union oder Vertragsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraums gestellt werden, wofür sich ein Formblatt im Anhang der TÄHAV findet. Ferner wurden die bislang benötigten fünf Ausfertigungen mit der Änderungsverordnung vom 16. März 2009 auf drei (Original und zwei Durchschriften) reduziert.

Außerdem werden in § 12 (TÄHAV 2009) weitere Bedingungen für die Abgabe von Arzneimitteln ergänzend zu Abschnitt 9 *“Sondervorschriften für Arzneimittel, die bei Tieren angewendet werden“* des AMG geregelt.

Die Kriterien zur Abgabe von apothekenpflichtigen Arzneimitteln an Tierhalter stellen eine ordnungsgemäße Behandlung mit Untersuchung nach dem Stand der tierärztlichen Wissenschaft und Kontrolle des Behandlungserfolges bei den als behandlungsbedürftig identifizierten Tieren dar. Die Abgabe darf nur in veterinärmedizinisch erforderlicher Menge mit Behandlungsanweisung (Art, Dauer, Zeitpunkt der Anwendung) erfolgen.

Bei der Anwendung von Arzneimitteln an Lebensmittel liefernden Tieren ist der Tierhalter auf die Einhaltung der Wartezeit hinzuweisen (§ 12a). Im Falle einer Abgabe der Arzneimittel an den Tierhalter ist eine ordnungsgemäße Anwendung sicherzustellen. Für die tierärztliche

Verordnung von antimikrobiell wirksamen Stoffen spielt die festgesetzte Wartezeit in Abhängigkeit von Tierspezies, Alter und Indikation dabei eine maßgebliche Rolle.

Ferner muss der Tierarzt bei jeder Abweichung von Zulassungsbedingungen sicherstellen, dass die Wartezeit für eine Unterschreitung der Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände nach Verordnung (EG) 37/2010 ausreicht. Auch die Mindestwartezeiten für Arzneimittel, die keine Angaben für die entsprechende Tierart tragen oder die bei Umwidmung zu beachten sind, werden in §12a TÄHAV benannt. Dabei wurde die Wartezeit für Eier von zehn auf sieben Tage verkürzt. Die Wartezeiten für Milch betragen sieben Tage, für essbares Gewebe von Geflügel und Säugetieren 28 Tage. Zudem werden die Wartezeiten für Fische und essbares Gewebe von Einhufern, die der Gewinnung von Lebensmitteln dienen, geregelt (UNGEMACH 2008). Hierbei handelt es sich um Mindestwartezeiten, die nicht in jedem Fall den Abfall der festgesetzten Rückstandshöchstmengen (MRL) nach der Verordnung (EG) 37/2010 gewährleisten. Besteht hierauf ein Hinweis, so sind die Wartezeiten entsprechend länger festzusetzen (EMMERICH und UNGEMACH 2008).

§ 13 regelt die Nachweispflicht des Tierarztes über den Erwerb, die Prüfung und den Verbleib der Arzneimittel in der tierärztlichen Hausapotheke, die Verschreibung von Fütterungsarzneimitteln sowie die Herstellung von Arzneimitteln (TÄHAV 2009). Seit der Neufassung der Tierärztlichen Hausapothekeverordnung vom 20.12.2006 wird hier auch eine jährliche Bilanzierung verschreibungspflichtiger Arzneimittel durch Überprüfung der Ein- und Ausgänge und des Bestands in der tierärztlichen Hausapotheke vorgeschrieben.

Nachweispflichten sind nur auf apotheken-/verschreibungspflichtige Arzneimittel beschränkt, wobei die Gestaltung des Abgabe- und Anwendungsbelegs für Tiere, die als Lebensmittel dienen, nicht mehr in einer festen Form vorgeschrieben ist (UNGEMACH 2008). Die vorgeschriebenen Inhalte der Belege sind in übersichtlicher Form zu dokumentieren und werden in *Kapitel 3.1.1.1 Verordnungsinformationen* dargestellt. Darüber hinaus muss seit der Änderungsverordnung der TÄHAV vom 16. März 2009 und dem Inkrafttreten zum 21. März 2009 der an den Tierhalter auszuhändigende Nachweis über die Arzneimittelabgabe nun auch eine Angabe zur Art und zum Zeitpunkt der Arzneimittelanwendung sowie, soweit erforderlich weitere Behandlungsanweisungen an den Tierhalter enthalten (UNGEMACH und EMMERICH 2009).

Nachweise über Anwendung und Abgabe der Arzneimittel waren chronologisch und nach Tierhalter zu führen, was seit der Änderungsverordnung vom 16. März nicht mehr verpflichtend gilt. Im Falle elektronischer Dokumentation muss die Authentizität und Lesbarkeit der Belege während der vorgeschriebenen Aufbewahrungszeit aller Dokumentationen von fünf Jahren gewährleistet sein.

Die Verschreibung von Arzneimitteln durch den Tierarzt regelt die TÄHAV in §13a. Dabei sind für Lebensmittel liefernde Tiere drei, ansonsten zwei Ausfertigungen zu erstellen.

2.4.3.3 Verordnung über Nachweispflichten für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind (Tierhalter-Arzneimittel-Nachweisverordnung, ANTHV)

Die Tierhalter-Arzneimittel-Nachweisverordnung in der Fassung vom 12. Dezember 2006 regelt die verpflichtende Dokumentation über Erwerb und Anwendung von Arzneimitteln für Tierhalter von Lebensmittel liefernden Tieren (ANTHV 2006).

Der Nachweis kann dabei auch auf elektronischen Medien, in Form von Durchschlägen von Fütterungsarzneimitteln, tierärztlichen Anwendungs- und Abgabebelegen, Rezepten und besonderen Aufzeichnungen oder sonstigen Belegen wie beispielsweise Rechnungen oder Lieferscheinen erbracht werden. Weiterhin ist jede Anwendung von Arzneimitteln bei Tieren, die der Gewinnung von Lebensmittel dienen, sofern sie nicht von der Apothekenpflicht ausgenommen sind, zu dokumentieren. Die Aufbewahrung aller zu erbringenden Dokumente muss dabei für 5 Jahre gewährleistet sein.

2.5 Überblick ausgewählter Wirkstoffgruppen

Entsprechend ihrer Aktualität und Diskussion gibt *Abschnitt 2.5* einen Überblick der Wirkweise ausgewählter antibakterieller Wirkstoffgruppen. Die Übersichtstabelle (Tabelle 6) zeigt darüber hinaus die wichtigsten Wirkcharakteristika antibakterieller Wirkstoffgruppen.

Tabelle 6: Eigenschaften von Antibiotika – Übersicht nach (BTK und AGTAM 2010, KROKER *et al.* 2002)

Wirkstoffgruppe	Spektrum	Therapeutische Breite	Mögliche NW	Wirktyp	Pharmakokinetik: Gewebegängigkeit(Vd) PK / PD Einteilung	Resistenz
Aminoglykoside	Gram pos (Gram neg.)	Gering (system. Anwendung) Mittel (orale/lokale Anwendung)	neuro-, oto-, nephrotoxisch	BZ Eingriff in Proteinsynthese (30 S UE)	Vd: gering Postantibiotische Effekte: konzentrationsabhängige AB	Über R-Faktoren (Enzymsysteme verhindern Transport in Zelle), Einschritt- und Mehrschrittyp bekannt

Wirkstoffgruppe	Spektrum	Therapeutische Breite	Mögliche NW	Wirktyp	Pharmakokinetik: Gewebegängigkeit(Vd) PK / PD Einteilung	Resistenzen
Fenicole	Gram pos Gram neg.	Mittel - Groß		BS (BZ) Hemmung Proteinsynthese Angriff an bakterieller 50 S UE	Vd: groß zeitabhängige AB	R-Plasmid vermittelt (enzymatische Inaktivierung)
Beta-Lactame	Vom Wirkstoff abhängig : Gram pos Gram neg. β-lactamasebildner Pasteurellen	groß	Allergie Kreuzallergie zwischen β-Lactamen mgl.	BZ Eingriff in Zellwandsynthese	Vd: mittel zeitabhängige AB	Plasmid-vermittelt oder Chromosomal determiniert, Mehrschrittyp Gefahr der Kreuzresistenz
Fluorchinolone	Gram pos Gram neg. Mycoplasmen	groß	Gelenkschädigend beim Jungtier	BZ Hemmung der DNA-Gyrase	Vd: groß Postantibiotische Effekte: konzentrationsabhängige AB	Chromosomal determiniert (z.B. Affinität der Gyrase vermindert)
Linco-samide	Gram pos. Mycoplasmen	Mittel	Gastrointestinale Störungen	BS Hemmung Proteinsynthese Angriff an bakterieller 50 S UE	Vd: groß zeitabhängige AB	Parallelresistenzen mit Makroliden mgl.
Makrolide	Gram pos. (incl. Pasteurellen, Mycoplasmen)	Mittel (gering bei i.m.od. i.v.)	Lokale Reizungen mgl. (parenteral)	BS Hemmung Proteinsynthese Angriff an bakterieller 50 S UE	Vd: groß zeitabhängige AB	Plasmid-vermittelt (z.B. enzymatische Methylierung des Binungsortes am Ribosom und andere Enzymsysteme) Parallelresistenz mit Linco-samiden mgl.

Wirkstoffgruppe	Spektrum	Therapeutische Breite	Mögliche NW	Wirktyp	Pharmakokinetik: Gewebegängigkeit(Vd) PK / PD Einteilung	Resistenzen
Pleuro-mutiline	Gram pos Gram neg., Mycoplasmen	groß		BS	Vd: groß	
				Hemmung Proteinsynthese Angriff an bakterieller 50 S UE		
Poly-peptide	Gram neg. (systemsch) Gram pos. u. neg. (lokal)	Gering (systemisch) mittel (oral/lokal)	Lokale Reizungen, neurotoxisch	BZ	Vd: gering	Chromosomal determiniert
				Reaktion mit Zellmembran, Erhöhung Permeabilität	konzentrationsabhängige AB	
Sulfo-namide	Gram pos Gram neg.	mittel	Potentiell nephrotoxisch	BS	Vd: mittel	Plasmid vermittelt, Natürliche Selektion, Spontanmutation, Enzymadaptation
Kombination mit Trimethoprim			Schockgefahr bei i.v. Anwendung	BZ	zeitabhängige AB	
				Eingriff in Folsäuresynthese bzw. Aktivierungszyklus		
Tetracycline	Gram pos Gram neg. (incl. Mycoplasmen, Chlamydien).	mittel	Lokale Reizungen mgl. (parenteral)	BS	Vd: groß	Plasmid-vermittelt teilweise extrachromosomale Mehrfachresistenzen (z.B. Plasmid codiertes aktives Transportsystem)
				Hemmung der Proteinsynthese (30 S UE)	Zeit- und konzentrationsabhängige AB	

BZ – Bakterizid - BS – Bakteriostatisch - PD - Pharmakodynamik

Therapeutische Breite: Klassifizierung in groß (>3) – mittel (≤ 3 - >2) - gering (<2)

Wirkspektrum: gram negativ = inklusive gram negative Stäbchen

Pharmakokinetik (PK): Einteilung nach dem „scheinbaren“ Verteilungsvolumen Vd (l/kg)

Gering Vd < 0,25 keine/kaum Gewebeverteilung

Mittel Vd < 0,6 Gewebespiegel max. wie Blut- bzw. Serumspiegel

Groß Vd $\geq 0,6$ gute Gewebepenetration

2.5.1 β -Lactam-Antibiotika

Die Abkömmlinge der 6-Aminopenicillansäure – den Penicillinen – und der 7-Aminocephalosporansäure – den Cephalosporinen, Cephamycinen und Oxacephemen – stellen die Gruppe der β -Lactam-Antibiotika dar (LÖSCHER *et al.* 2003).

β -Lactame greifen in die Zellwandsynthese der Bakterien ein (OBERDISSE *et al.* 1997). Dabei ist der Wirkmechanismus mit einer Synthesehemmung des Peptidoglykans verknüpft, wodurch die Entstehung des Mureins, das für die Stabilität der Bakterienzelle verantwortlich ist, gestört wird (LÖSCHER *et al.* 2003).

Prinzipiell entfalten Penicilline und Cephalosporine den gleichen Wirkmechanismus. Angriffsort aller β -Lactamantibiotika sind die bakteriellen Peptidoglykansynthetasen (Mureinsynthetasen), die im menschlichen Gewebe nicht vorkommen. Die als Transpeptidasen arbeitenden Enzyme haben dabei vor allem die Aufgabe Glykanstränge durch kurze Peptidbrücken quer zu vernetzen um somit das Peptidoglykan-Teichonsäure-Gerüst (Mureinschicht) aufzubauen und zu stabilisieren (KROKER *et al.* 2002, STAHLMANN und LODE 2005). Dabei besitzen grampositive Bakterien dickere Mureinanteile (15-20 nm Schichtdicke) im Vergleich zu gramnegativen Bakterien mit selektiv wirkender äußerer Membran (2nm Schichtdicke) (OBERDISSE *et al.* 1997, STAHLMANN und LODE 2005). Durch Spaltung des strukturähnlichen β -Lactamringes werden die beteiligten Transpeptidasen acetyliert und damit inaktiviert.

Als Zielstruktur der β -Lactam-Antibiotika werden die Mureinsynthetasen auch „PBP“ (Penicillin-bindende Proteine) genannt, die eine unterschiedliche Bedeutung für das Bakterienwachstum haben können. Wirkstoffe, die an essentielle PBPs kovalent binden (Transpeptidasen entsprechen PBP I), können damit eine höhere antibakterielle Aktivität entfalten. Zum Erreichen der PBP müssen β -Lactame die Zellwände und den periplasmatischen Raum der Bakterien passieren, wobei Benzylpenicillin leicht in grampositive Bakterien eindringt. Bei der Permeation gramnegativer spielen sog. „Porin“-Proteine eine große Rolle, die negativ geladen sind und z.B. von Cephalosporinen mit positiver Ladung leicht passiert werden können. Diese Porine können mutieren und so Resistenz aufbauen (LÖSCHER *et al.* 2003, STAHLMANN und LODE 2005). Mutationen der PBP durch chromosomale Insertion können zu einer Strukturränderung führen, zu der β -Lactam-Antibiotika verminderte oder keine Affinität haben. Neu auftretende resistente Stämme verfügen oft über veränderte PBPs und eine reduzierte Zellwandpermeabilität.

Auch kann die Aktivität des Antibiotikums durch hydrolytische Spaltung der β -Lactam-Bindung (durch die Produktion von β -Lactamasen) als häufigster Resistenzmechanismus aufgehoben werden (STAHLMANN und LODE 2005).

Bei Kombination mit Stoffen, die eine schnelle bakteriostatische Wirkung entfalten (Tetracycline, Chloramphenicol, Makrolide, Lincomycin), treten Wechselwirkungen in Form einer Wirkungsabschwächung (durch Wachstumshemmung) auf, während Aminoglykoside synergistisch wirken (LÖSCHER *et al.* 2003).

2.5.1.1 Penicilline

Bei Penicillinen können durch Substitution am Thiazolring die Darreichungsform (Oralpenicilline), die Stabilität gegenüber β -Lactamasen (Penicillinase-stabile Penicilline) und das Wirkungsspektrum (Breitspektrumpenicilline) verändert werden.

Durch Kombination mit dem β -Lactamase-Hemmern wie beispielsweise Clavulansäure kann die Resistenz von Bakterien gegen β -Lactamase-labile Penicilline überwunden werden (STAHLMANN und LODE 2005). Clavulansäure enthält ebenfalls einen β -Lactam-Ring, ist selbst aber nicht antibakteriell wirksam und blockiert die Wirkung der β -Lactamase durch direkte Bindung an deren aktive Zentren (LÖSCHER *et al.* 2003). Die meisten plasmidvermittelten Penicillinasen werden gehemmt, die chromosomal vermittelten Cephalosporinasen weniger oder gar nicht (STAHLMANN und LODE 2005).

Einen Überblick über die Penicilline gibt Tabelle 7:

Tabelle 7: Übersichtstabelle der Penicilline nach (MUTSCHLER *et al.* 2001, KROKER *et al.* 2002, LÖSCHER *et al.* 2003, STAHLMANN und LODE 2005)

Penicilline	Beispiele	Wirkungsspektrum	Bemerkungen
Benzylpenicillin/ Salze, Ester	Benzylpenicillin Penethamat Procainbenzylpenicillin Benzathinbenzylpenicillin	<i>Grampositive Bakterien</i> (außer Penicillinase- bildende Staphylo- kokken, Enterokok- ken und Listerien) <i>Gramnegative Kok- kenarten</i> (außer Penicillinase- bildende Gonokok- ken anaerobe gramne- gative Stäbchen)	
Isoxazolympenicilline	Oxacillin Cloxacillin Dicloxacillin	Staphylokokken, Streptokokken, Arcanobakterium pyogenes	Penicillinase- stabile Penicilline
Aminopenicilline	Ampicillin Amoxicillin Amoxicillin/ Clavulansäure	<i>Grampositive und Gramnegative Bak- terien</i> (u.a. Salmonellen, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Hämophilus, Liste- rien, Pneumo- kokken, Strepto- kokken, Staphylo- kokkus aureus)	Erweiterung in den gramnegati- ven Bereich durch Aminorest in der Benzylsei- tenkette (Breitspektrum- penicilline)
Oralpenicilline	Phenoxympenicilline: Phenoxymethylpenicillin Propicillin	Wirkungsspektrum wie Benzylpenicillin	Keine Zulassung für die Tiermedi- zin
Acylaminopenicilline	Mezlocillin Piperacillin	<i>Grampositive und Gramnegative Bak- terien</i> (u.a. Streptokokken, Pneumokokken, Enterokokken, Enterobakterien)	Keine Anwen- dung in der Tier- medizin

Die in der Humanmedizin eingesetzten Carbapeneme und Monobactame spielen in der Veterinärmedizin keine Rolle.

Das Wirkungsspektrum, welches grampositive und gramnegative Bakterien umfasst, unterscheidet sich bei den einzelnen Verbindungen stark. Bei den β -Lactam Antibiotika handelt es

sich um einen bakteriziden Wirkungstyp, der nur bei proliferierenden Erregern auf Grund der stattfindenden Mureinsynthese zum Tragen kommen kann (MUTSCHLER *et al.* 2001).

β -Lactamase-bildende Bakterien führen zur Resistenz gegenüber Bencylpenicillin. Dabei kann die Weitergabe der Resistenz plasmidvermittelt (*Staph. aureus*) oder chromosomal über R-Faktoren (gramnegative Keime) erfolgen.

Innerhalb der Penicillingruppe bestehen Parallelresistenzen (KROKER *et al.* 2002). Ferner kann die Resistenzentwicklung auf unempfindlichen Penicillin-Bindeproteinen (PBPs) und Membranveränderungen beruhen (MUTSCHLER *et al.* 2001). Die Empfindlichkeit der Erreger kann zudem regionalen Schwankungen unterliegen, die sich im Lauf der Zeit ändern können (KROKER *et al.* 2002, STAHLMANN und LODE 2005).

2.5.1.2 Cephalosporine

Cephalosporine sind halbsynthetische Derivate der 7-Aminocephalosporansäure, die große strukturelle Ähnlichkeit (β -Lactamring mit einem 6-gliedrigen Dihydrothiazinring) mit den Penicillinen aufweisen, bei denen jedoch ein fünfgliedriger Heterocyclus ankondensiert ist (OBERDISSE *et al.* 1997, LÖSCHER *et al.* 2003).

Cephalosporine werden aus pharmakologischer Sicht in 4 Generationen in Abhängigkeit ihres In-Vitro-Wirkungsspektrums klassifiziert, aus therapeutischer Sichtweise erfolgt die Einteilung unter Berücksichtigung der Darreichungsform und der Stabilität gegenüber β -Lactamasen in *parenteral anwendbare Stoffe mit geringer, mit stärkerer β -Lactamasestabilität und oral anwendbare Stoffe* (OBERDISSE *et al.* 1997, KROKER *et al.* 2002, LÖSCHER *et al.* 2003, STAHLMANN und LODE 2005).

Der Wirkmechanismus der Cephalosporine ist dem der Penicilline nahezu identisch (LÖSCHER *et al.* 2003). Das Wirkspektrum variiert substanzabhängig und kann u.a. Mastitiserreger (*Streptokokken, Staphylokokken und coliforme Keime*), Erreger von Atemwegsinfektionen (*P. multocida, M. haemolytica, Pneumokokken, Actinobacillus pleuropneumonie*), Erreger des MMA-Komplexes oder *Streptococcus suis* umfassen.

Gegen β -Lactamasen gramnegativer Erreger sind sie, wenn überhaupt, nur begrenzt stabil, während sie durch Staphylokokkenlaktamasen in ihrer Wirkung kaum beeinflusst werden, womit keine Wirksamkeit gegenüber *Enterokokken, Methicillin- bzw. multiresistente Staphylokokken* (MRSA-Stämme), sowie sämtliche intrazellulär lokalisierten Erreger besteht (LÖSCHER *et al.* 2003, STAHLMANN und LODE 2005).

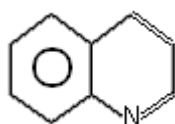
Beim Vorliegen von Oxacillin- bzw. Cloxacillin-resistenten Staphylokokken können Kreuzresistenzen mit Cephalosporinen auftreten (LÖSCHER *et al.* 2003).

2.5.2 Fluorchinolone

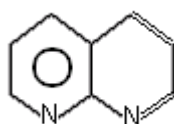
Ausgangssubstanz dieser erstmals 1962 hergestellten synthetischen Wirkstoffklasse stellt Nalixidinsäure dar. Auf Grund ihres Hemmeffektes auf die bakterielle DNA-Gyrase wurde diese Wirkstoffgruppe auch als Gyrasehemmer bezeichnet, jedoch wirken vor allem neuere Derivate auch auf andere bakterielle Enzyme. Die auch als „Chinolone“ bzw. „Fluorchinolone“ bezeichneten Substanzen besitzen nicht alle ein Chinolongerüst im strengen chemischen Sinn (STAHLMANN und LODE 2005).

Chemisch können sie in Chinolone, Naphthyridine, Cinnoline und Pyridopyrimidine unterteilt werden (*siehe* Abbildung 1). Jedoch haben alle Vertreter dieser Wirkstoffgruppe eine Carboxylgruppe in Position 3, eine Ketogruppe in Position 4 sowie ein Stickstoffatom in Position 1 (KROKER *et al.* 2002, STAHLMANN und LODE 2005).

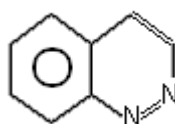
Chinolin



Naphthyridine



Cinnoline



Pyridopyrimidine

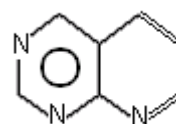


Abbildung 1: Als Grundgerüst der „Chinolone“ mögliche Ringsysteme (STAHLMANN UND LODE 2005)

Zu therapeutischen Zwecken kommen vor allem Vertreter der Gruppe Fluorchinolone, die ein breites Wirkungsspektrum aufweisen, zum Einsatz (LÖSCHER *et al.* 2003).

Norfloxacin war das erste (in 6-Stellung) fluoridierte Derivat, durch das neben der Einführung eines Piperazinsubstituenten in der 7-Stellung eine Aktivitätssteigerung erlangt wurde und das 1982 die Ära der Gruppe der Fluorchinolone einleitete (STAHLMANN und LODE 2005).

Fluorchinolone werden in Bezug auf ihre Anwendung in vier Gruppen eingeteilt (*siehe* Tabelle 8).

Tabelle 8: Einteilung der Fluorchinolone (nach PEG 1998) und ihr Wirkungsspektrum – nach (KROKER *et al.* 2002, STAHLMANN und LODE 2005)

	Eigenschaften	Wirkungsspektrum	Beispiele
Gruppe I	Fluorchinolone mit eingeschränkter Indikation (Harnwegsinfektionen)	<i>Gramnegative Keime</i> aus der Gruppe der <i>Enterobacteriaceae</i>	Norfloxacin, Perfluoroxacin
Gruppe II	Fluorchinolone zur Anwendung bei zahlreichen Indikationen – Hauptindikationen: Atemwegs- und Harnwegs-erkrankungen, Haut-, Knochen- u. Weichteilinfektionen, systemische Infektionen bis hin zur Sepsis	<i>Grampositive und Gram-negative Erreger:</i> Staphylokokken, Pseudomonaden, <i>Enterobacteriaceae</i> Mäßig bis nicht wirksam gegenüber: Anaerobiern, Streptokokken, Enterokokken	Ciprofloxacin, Ofloxacin, Enoxacin (Humanmedizin) Danofloxacin, Difloxacin, Enrofloxacin, Marbofloxacin (Tiermedizin)
Gruppe III	Fluorchinolone mit verbesserter Aktivität gegen grampositive und „atypische“ Erreger	<i>Gramnegative und Gram-positive Erreger</i> , u.a. Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Enterokokken Atypische Erreger, wie Mykoplasmen, Mykobakterien, Legionellen und Chlamydien	Levofloxacin, Sparfloxacin (nur als Humanarzneimittel)
Gruppe IV	Wie Gruppe III, jedoch mit besserer Aktivität gegenüber anaeroben Bakterien	s.o.	Moxifloxacin (nur als Humanarzneimittel)

Die Hemmung des bakteriellen Enzyms Gyrase stellt den gemeinsamen Wirkungsmechanismus aller Chinolone dar, wofür die entscheidenden strukturellen Voraussetzungen der Stickstoff in Position 1, die Carboxylgruppe in Position 3 und die Ketogruppe in Position 4 des Chinolons sind (KROKER *et al.* 2002).

Je nach Substanz kann es primär zu einer Beeinflussung der Topoisomerase II (DNA – Gyrase) oder auch der Topoisomerase IV kommen, welche für die regelrechte Struktur und Funktion der bakteriellen DNA essentiell ist (STAHLMANN und LODE 2005).

Die DNA-Gyrase ist eine Topoisomerase vom Typ II, die eine wichtige Funktion bei der Replikation, Transkription und Reparation der bakteriellen DNA spielt (OBERDISSE *et al.* 1997). Das Enzym bewirkt eine Aufspaltung der Zucker-Phosphat-Bindungen beider DNA-Einzelstränge und ihre Wiederverknüpfung über das *super coiling* (Überspiralisierung) der ringförmigen DNA-Doppelhelix in entgegengesetzter Drehrichtung, wodurch das Molekül kompakter wird und das Chromosom in der Zelle untergebracht werden kann. Reaktionen wie Replikation und Transkription können somit ablaufen. Fluorchinolone hemmen den Wiederverschluß der DNA, wodurch der Ablauf der Polymerasereaktion unmöglich wird (MUTSCHLER *et al.* 2001, LÖSCHER *et al.* 2003).

Auch Topoisomerase IV ist bei Bakterien für den Ablauf der DNA —Replikation wichtig. Topoisomerase IV bewirkt dabei die Trennung der beiden neusynthetisierten Nukleinstränge, Topoisomerase II sorgt für das beschriebene *supercoiling* der DNA.

Da die Hemmung der Topoisomerasen lediglich einen bakteriostatischen Effekt erklären, ist die Existenz noch weiterer nicht genau bekannter Mechanismen, die zu einer bakteriziden Wirkung führen, zu vermuten (KROKER *et al.* 2002, LÖSCHER *et al.* 2003, STAHLMANN und LODE 2005).

Im Allgemeinen haben Fluorchinolone ein sehr breites Wirkungsspektrum gegen viele gram-positive und gramnegative Erreger, wobei die Gruppen III und IV nicht für die Tiermedizin zugelassen sind. Dabei werden Unterschiede bezüglich des Wirkungsspektrums v.a. im grampositiven Bereich (mäßige Aktivität gegen Streptokokken oder Enterokokken) (siehe Tabelle 8) ersichtlich (OBERDISSE *et al.* 1997).

Vertreter der ersten Generation haben trotz des relativ breiten antibakteriellen Wirkungsspektrums nur begrenzte therapeutische Bedeutung erlangt, da sich die schnelle Entwicklung einer Einstufenresistenz als nachteilig erwies. Die Resistenzen sind chromosomal determiniert (MUTSCHLER *et al.* 2001, KROKER *et al.* 2002, LÖSCHER *et al.* 2003). Durch Mutationen in Genen (*gyrA* und *gyrB*) besteht die Möglichkeit einer geringfügigen Veränderung der Aminosäuresequenz der Topoisomerase II, was mit einer deutlichen Reduktion der Affinität der Gyrase gekoppelt ist. Auch sind neben dieser Veränderung der Zielproteine der Substanzgruppe Chinolone andere Resistenzmechanismen bekannt. Seltener kommt es dabei durch die Veränderung der Permeabilität der Zellmembran zur Ausbildung einer Resistenz. In diesem Fall wird die Konzentration an Chinolonen in der bakteriellen Zelle niedriger gehalten (KROKER *et al.* 2002, STAHLMANN und LODE 2005).

Innerhalb der gesamten Gruppe der Gyrasehemmer bestehen Kreuzresistenzen (MUTSCHLER *et al.* 2001, LÖSCHER *et al.* 2003). Auftretende Resistenzen sind wenig stabil und können spontan reversibel sein. Durch den partiellen Anstieg von Resistenzen bei Zoonoseerregern (Salmonellen, *E. coli*, *Campylobacter*) und der großen Bedeutung der Fluorchinolone in der Humanmedizin sollten diese nur nach strenger Indikation, in Abhängigkeit von Diagnose und Antibiotogramm zum Einsatz kommen (KROKER *et al.* 2002).

2.5.3 Tetracycline

Tetracycline wurden Anfang der 50er Jahre in die Therapie eingeführt und haben in der Humanmedizin heute abnehmende Bedeutung. Bei einigen Erregerarten ist inzwischen mit einem hohen Prozentsatz resistenter Stämme zu rechnen (STAHLMANN und LODE 2005).

Tetracycline bestehen aus vier (Tetra-) linear kondensierten Sechseringen (-cycline) und werden von *Streptomyces*-Arten gewonnen. Die in Human- und Tiermedizin gebräuchlichen Derivate (Abbildung 2) unterscheiden sich dabei nur durch verschiedene Substituenten an unterschiedlichen Ringpositionen (MUTSCHLER *et al.* 2001, KROKER *et al.* 2002, STAHLMANN und LODE 2005).

Tetracyclin: α , β = H

Chlortetracyclin: α = Cl

Oxytetracyclin: β = OH

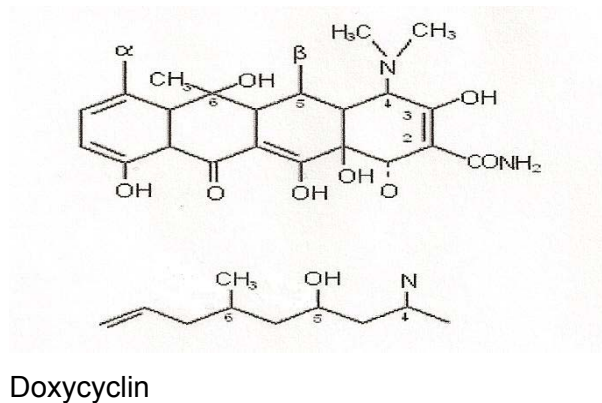


Abbildung 2: Struktur der Tetracycline,
nach (KROKER *et al.* 2002, STAHLMANN und LODE 2005)

Über Porin-Proteine gelangen Tetracycline in den periplasmatischen Raum der Erregerzelle. Die Passage der inneren Membran erfolgt unter Beteiligung aktiver Transportmechanismen (KROKER *et al.* 2002). In der Zelle erfolgt die Bindung an die ribosomale 30s-Untereinheit. Dadurch geht die Hemmung der Bindung von Aminoacyl-t-RNA an der Akzeptorregion der Ribosomen einher (KROKER *et al.* 2002, LÖSCHER *et al.* 2003, STAHLMANN und LODE 2005) und verhindert somit die Translation. Zudem besteht eine geringere Affinität der Tetracycline zu eukaryotischen Ribosomen, was Einschränkungen in Langzeitanwendung sowie hohen Dosierungen erklärt (KROKER *et al.* 2002).

Aus der Hemmung der Proteinsynthese resultiert ein bakteriostatischer Wirkungstyp. Tetracycline wirken auf grampositive (Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Listerien), zahlreiche gramnegative Bakterien (Neisserien, Yersinien, Haemophilus, Brucellen, *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni*) und zellwandlose Bakterien wie Mykoplasmen oder intrazelluläre Keime (Chlamydien und Rickettsien) sowie Spirochäten (Borrelien, Leptospiren) (OBERDISSE *et al.* 1997, KROKER *et al.* 2002, LÖSCHER *et al.* 2003, STAHLMANN und LODE 2005).

Viele Krankheitserreger haben eine Plasmid-vermittelte, teilweise extrachromosomale Mehrfachresistenz erworben. Somit ist der therapeutische Zweck der Tetracycline stark eingengt. Die Plasmide codieren ein Transportsystem, das Tetracyclinmoleküle aktiv und selektiv

unter Energieaufwand aus der Zelle ausschleust. Zusätzlich wird die Penetration in die Zelle inhibiert.

Resistenzen sind weit verbreitet und erfassen u.a. Staphylococcen, Enterokokken, Klebsiellen, *Streptococcus* spp., *Salmonella* spp., Shigellen, Pasteurellen, *E. coli*, *Pseudomonas* spp. und andere Problemkeime (KROKER *et al.* 2002, LÖSCHER *et al.* 2003, STAHLMANN und LODE 2005). Innerhalb der Gruppe der Tetracycline liegen fast immer Kreuzresistenzen vor (OBERDISSE *et al.* 1997, LÖSCHER *et al.* 2003).

Daher ist der Einsatz von Tetracyclinen nur nach erfolgtem Nachweis der Erregersensitivität empfehlenswert. Primäre Indikation besteht bei Infektionen durch Chlamydien, Mykoplasmen, Rickettsien und Campylobakter (LÖSCHER *et al.* 2003).

2.5.4 Makrolid - Antibiotika

Als erster Vertreter der Gruppe wurde 1952 Erythromycin aus Stoffwechselprodukten von *Streptomyces erythreus* isoliert (LÖSCHER *et al.* 2003, STAHLMANN und LODE 2005). Es wird in verschiedenen Ester- und Salzformen zur oralen und parenteralen Gabe angeboten, dabei ist die kristalline Substanz nur gering wasserlöslich. In der Folge wurden Makrolide halb- oder vollsynthetisch hergestellt (KROKER *et al.* 2002). Makrolid-Antibiotika haben ihren Namen vom makrozyklischen Laktoring und dessen glykosidischen Bindungen an Zucker und / oder Aminozucker (GUGGENBICHLER 2007). Dabei bildet die Basis ein 14-, 15- oder 16-gliedriger Laktoring, der mit glykosidisch gebundenen Aminodesoxy- und neutralen Desoxyzuckern verknüpft ist (OBERDISSE *et al.* 1997, KROKER *et al.* 2002). Einen Überblick über Vertreter der jeweiligen Gruppe zeigt Tabelle 9.

Tabelle 9: Einteilung der Makrolide auf Basis des Laktorings

14- gliedriger Laktoring	15- gliedriger Laktoring	16- gliedriger Laktoring
Erythromycin	Azithromycin	Tilmicosin
Oleandomycin		Spiramycin
Roxithromycin		Tylosin
Flurithromycin		Kitasamycin
Clarithromycin		Josamycin

Angriffspunkt des antibakteriellen Wirkmechanismus von Makroliden stellen die 50S-Untereinheiten der bakteriellen 70S-Ribosomen dar.

Makrolide behindern die Proteinsynthese während der Elongationsphase der Polypeptidkette am Ribosom (STAHLMANN und LODE 2005) durch kovalente Bindung an Proteinen des

Peptidyltransferase-Zentrums. Dabei wird die Translokation der Peptidyl-t-RNA von der Akzeptor- zur Donorstelle gestört (MUTSCHLER *et al.* 2001, KROKER *et al.* 2002) und somit eine Verlängerung der Peptidkette verhindert.

Aus diesem Hemmeffekt der Kettenelongation resultiert ein bakteriostatischer Wirkungstyp (OBERDISSE *et al.* 1997, STAHLMANN und LODE 2005).

Die Antibiotikagruppe wirkt generell auf Gram-positive Keime, einige Gram-negative Erreger und zellwandlose Bakterien wie Mykoplasmen. Dabei umfassen Makrolide je nach Gruppeneinteilung (*siehe* Tabelle 9) ein Anwendungsspektrum von Mastitiden, Atemwegserkrankungen, Dysenterien, Arthritiden, Mykoplasmosen und Clostridieninfektionen beim Geflügel sowie Leptospirosen (KROKER *et al.* 2002).

Indiziert sind Makrolide u.a. bei einer Resistenz gegenüber Penicillin oder Penicillinüberempfindlichkeiten (MUTSCHLER *et al.* 2001).

Bakterien sind in der Lage, rasch plasmidvermittelte Resistenzen gegen Makrolide zu entwickeln, wobei verschiedene Makrolide untereinander Parallelresistenzen zeigen (OBERDISSE *et al.* 1997, KROKER *et al.* 2002).

Da sowohl Makrolide als auch Lincosamide eng benachbart am Ribosom binden und somit einen ähnlichen Wirkungsmechanismus aufweisen, interferieren beide Antibiotikagruppen funktionell miteinander. Dies begründet den antagonistischen Effekt ihrer Kombination und eine weitgehende Parallelresistenz.

2.6 Tierarzneimittel im Hinblick auf Einzel- und Mehrfachzulassungen

Tabelle 10 gibt einen Überblick über die Einzel- und Mehrfachzulassung der Wirkstoffgruppen und ihrer Wirkstoffe für die verschiedenen Tierarten. Berücksichtigung fanden hierbei nur verkehrsfähige und im Handel verfügbare Präparate (Stand: 03.09.2009):

Tabelle 10: Einzel- und Mehrfachzulassungen von TAM (wirkstoffspezifisch) bei Tieren

Wirkgruppe	Wirkstoff	Tierarten - Zulassung	Applikation	Verfügbarkeit
Penicilline	Amoxicillin	Hunde, Hühner, Katzen, Pferde, Rinder (fleisch-/milchliefernd), Schafe, Schweine	oral, parenteral, intrauterin	Mono- / Kombipräparate
	Ampicillin	Hunde, Hühner, Katzen, Pferde, Rinder (fleisch-/milchliefernd), Schafe, Schweine, Tauben, Ziegen	oral, parenteral, intrazisternal, intrauterin	Mono- / Kombipräparate

Wirkgruppe	Wirkstoff	Tierarten - Zulassung	Applikation	Verfügbarkeit
	Benzylpenicillin (-Kalium, -Natrium, -Benzathin, -Procain, - Penethamat)	Geflügel, Hunde, Hühner, Katzen, Pferde, Puten, Rinder (fleisch-/ milchlie- fernd), Schafe, Schweine, Ziegen,	oral, parente- ral, intra- zisternal	Mono- / Kom- bipräparate
	Cloxacillin	Hunde, Katzen, Pferde, Rinder, Schafe	intrazisternal, intrauterin, lokal (Auge)	Mono- / Kom- bipräparate
	Oxacillin	Rinder, Schafe, Ziegen	intrazisternal, intrauterin	Mono- / Kom- bipräparate
	Penetha- mathydrojodid	Rinder	parenteral, intrazisternal	Mono- / Kom- bipräparate
	Phenoxy- methylpenicillin	Hühner	oral	Monopräparate
Cephalosporine	Cefalexin	Hunde, Rinder	oral, intra- zisternal	Monopräparate
	Cefapirin	Rinder	intrazisternal, intrauterin	Monopräparate
	Cefazolin	Rinder	intrazisternal	Monopräparate
	Cefoperazon	Rinder	intrazisternal	Kombipräpara- te
	Cefovecin	Hunde, Katzen	parenteral	Monopräparate
	Cefquinom	Pferde, Rinder, Schweine	parenteral, intrazisternal	Monopräparate
	Ceftiofur	Rinder, Schweine	parenteral	Monopräparate
Fluorchinolone	Danofloxacin	Rinder, Schweine	parenteral	Monopräparate
	Difloxacin	Hunde, Hühner, Puten, Rinder	oral, parente- ral	Monopräparate
	Enrofloxacin	Hunde, Katzen, Hühner, Puten, Kaninchen, Rinder, Schweine	oral, parente- ral,	Monopräparate
	Ibafloxacin	Hunde, Katzen	Oral	Monopräparate
	Marbofloxacin	Hunde, Katzen, Rinder, Schweine	oral, parente- ral, lokal (Ohr)	Mono- / Kom- bipräparate

Wirkgruppe	Wirkstoff	Tierarten - Zulassung	Applikation	Verfügbarkeit
	Orbifloxacin	Hunde, Katzen	oral, lokal (Ohr)	Mono- / Kombipräparate
Tetracycline	Chlortetracyclin	Geflügel, Hühner, Rinder, Schafe, Schweine	oral, lokal (Haut)	Monopräparate
	Doxycyclin	Hunde, Schweine	oral,	Monopräparate
	Oxytetracyclin	Hunde, Hühner, Puten, Pferde, Rinder, Schafe, Schweine	oral, parenteral, intrauterin, lokal (Haut)	Monopräparate
	Tetracyclin	Geflügel, Hühner, Hunde, Katzen, Rinder, Schweine	oral, intrauterin,	Mono- / Kombipräparate
Makrolide	Acetylisovaleryltylosin	Schweine	oral	Monopräparate
	Erythromycin	Hühner, Puten, Rinder, Schafe, Schweine	oral, parenteral, intrazisternal	Monopräparate
	Spiramycin	Hunde	oral	Kombipräparate
	Tilmicosin	Hühner, Rinder, Schweine	oral, parenteral	Monopräparate
	Tulathromycin	Rinder, Schweine	parenteral	Monopräparate
	Tylosin	Hunde, Hühner, Puten, Rinder, Schweine	oral, parenteral	Mono- / Kombipräparate
	Tylvalosin	Hühner	oral	Monopräparate
Aminoglykoside	Apramycin	Schweine	oral	Monopräparate
	Dihydrostreptomycin	Geflügel, Hunde, Katzen, Pferde, Rinder, Schafe, Ziegen, Schweine	parenteral, intrazisternal	Mono- / Kombipräparate
	Gentamicin	Hunde, Katzen, Pferde, Rinder, Schweine, Ziervögel	parenteral, lokal (Ohr, Auge)	Mono- / Kombipräparate
	Kanamycin	Hunde, Katzen, Pferde, Rinder, Schafe, Schweine	parenteral, intrazisternal	Mono- / Kombipräparate
	Neomycin (incl. Framycetin)	Hunde, Katzen, Hühner, Puten, Rinder, Schweine	oral, parenteral, intrazisternal, lokal (Auge, Ohr, Haut)	Mono- / Kombipräparate

Wirkgruppe	Wirkstoff	Tierarten - Zulassung	Applikation	Verfügbarkeit
	Spectinomycin	Hunde, Katzen, Hühner, Puten, Pferde, Rinder, Schweine, Tauben	oral, parenteral	Mono- / Kombipräparate
	Streptomycin	Rinder	intrazisternal	Mono- / Kombipräparate
Fenicole	Chloramphenicol	Hunde, Katzen, Tauben	oral, lokal	Mono- / Kombipräparate
	Florfenicol	Rinder, Schweine	oral, parenteral	Mono- / Kombipräparate
Lincosamide	Clindamycin	Hunde	oral	Monopräparate
	Lincomycin	Hunde, Katzen, Hühner, Puten, Rinder, Schweine	oral, parenteral, intrazisternal	Mono- / Kombipräparate
	Pirlimycin	Rinder	intrazisternal	Monopräparate
Pleuromutiline	Tiamulin	Hühner, Puten, Schweine	oral	Monopräparate
	Valnemulin	Schweine	oral	Monopräparate
Polypeptide	Colistin	Hunde, Katzen, Hühner, Rinder, Ziegen, Schweine	oral, parenteral	Mono- / Kombipräparate
	Polymyxin B	Hunde, Katzen, Meerschweinchen	lokal (Ohr, Haut)	Mono- / Kombipräparate
Sulfonamide	Sulfaclozin	Hühner, Puten	oral	Monopräparate
	Sulfadiazin	Hunde, Katzen, Pferde, Rinder, Schafe, Ziegen, Schweine	oral	Kombipräparate
	Sulfadimethoxin	Hunde, Katzen, Kaninchen, Pferde, Rinder, Schweine, Tauben	oral	Mono- / Kombipräparate
	Sulfadimidin	Hunde, Katzen, Hühner, Pferde, Rinder, Schafe, Ziegen, Schweine, Tauben	oral, parenteral	Mono- / Kombipräparate
	Sulfadoxin	Fische, Hunde, Katzen, Meerschweinchen, Pferde, Rinder, Schafe, Ziegen, Schweine	oral, parenteral	Kombipräparate
	Sulfamerazin	Pferde	oral	Kombipräparate
	Sulfamethoxazol	Hühner	oral	Kombipräparate

Wirkgruppe	Wirkstoff	Tierarten - Zulassung	Applikation	Verfügbarkeit
	Sulfamethoxy- ridazin	Hunde, Katzen, Pferde, Rinder, Schafe, Schweine	parentral	Monopräparate
	Sulfaquinoxalin	Fasane, Gänse, Hühner, Puten, Tauben, Kaninchen	oral	Monopräparate
	Sulfonamid- Kondensations- produkt	Pferde, Rinder, Schafe, Schweine	lokal	Monopräparate
Trimethoprim	Trimethoprim	Fische, Hühner, Katzen, Meerschweinchen, Pferde, Rinder, Schafe, Ziegen, Schwein		Kombipräparate

Wie Tabelle 10 zeigt ist es unmöglich über die Angabe des Wirkstoffs oder der Wirkstoffgruppe auf die Tierart zu schließen, da Zulassungen für nur eine Tierart die Ausnahme bilden. Auch über den Präparatenamen allein ist eine Zuordnung und Berechnung des freien Wirkstoffs für einzelne Tierarten schwer möglich und spekulativ. Das Ziel des Projektes war daher die Entwicklung eines Erfassungssystems, welches tagesaktuell die Aufteilung der Verbrauchsmengen des freien Wirkstoffs getrennt nach Tierarten ermöglicht, womit sich die Machbarkeitsstudie von bisher durchgeführten Schätzungen und anderen Verbrauchsmengenerfassungen, die lediglich den Gesamtverbrauch der eingesetzten Antibiotika darstellten, grundlegend abhebt.

3 Material und Methode

3.1 Material

3.1.1 Datenmaterial, Datenherkunft, Erhebungszeitraum

3.1.1.1 Verordnungsinformationen

Die Informationen der in § 13 TÄHAV verankerten Nachweis- und Dokumentationspflicht über die Anwendung, Abgabe und den Verbleib der Arzneimittel bei Tieren, die der Gewinnung von Lebensmittel dienen, konnte den in den Tierarztpraxen bereitgehaltenen und zur Verfügung gestellten AuAs entnommen werden (Abbildung 3). Darüber hinaus konnten als Datenquelle Bestandsbücher (*siehe* Abbildung 4) herangezogen werden. Die AuAs dienen daher als Datengrundlage für die Informationserfassung.

Die TÄHAV § 13 sieht ferner vor, dass die Nachweise in doppelter Ausfertigung zu erstellen und mindestens fünf Jahre aufzubewahren sind. Dabei können diese auch als elektronisches Dokument geführt und aufbewahrt werden. Ein Exemplar ist an den Tierhalter abzugeben, das andere verbleibt beim Tierarzt. Diese enthalten im Falle der Anwendung mindestens die folgenden Angaben:

- Anwendungs- oder Abgabedatum
- fortlaufende Belegnummer des Tierarztes im jeweiligen Jahr
- Name des behandelnden Tierarztes und Praxisanschrift
- Name und Anschrift des Tierhalters
- Anzahl, Art und Identität der Tiere
- Arzneimittelbezeichnung
- angewendete oder abgegebene Menge des Arzneimittels
- Wartezeit

Im Falle der Abgabe der Arzneimittel muss der Nachweis zusätzlich folgende Angaben enthalten:

- Diagnose
- Chargenbezeichnung
- Dosierung des Arzneimittels pro Tier und Tag
- Dauer der Anwendung

Darüber hinaus muss seit der Änderungsverordnung der TÄHAV vom 16. März 2009 und dem Inkrafttreten zum 21. März 2009 der an den Tierhalter auszuhändigende Nachweis über die Arzneimittelabgabe nun auch eine Angabe zur Art und zum Zeitpunkt der Arzneimittelanwendung sowie, soweit erforderlich weitere Behandlungsanweisungen an den Tierhalter enthalten.

Tierärztlicher Arzneimittel Anwendungs- und Abgabebeleg (AUA)

Name und Anschrift des Tierarztes

Name und Anschrift des Tierhalters

Nr. _____
Fortlaufende Belegnummer des Tierarztes
im betreffenden Jahr

Datum	Anzahl, Art und Identität der Tiere	Diagnose	Angewendete / Abgegebene Arzneimittel / Behandlungsanweisung						
			Arzneimittel- bezeichnung	Chargen- bezeichnung	Anwendungs- / Abgabe- menge	Art der Verab- reichung	Dosierung pro Tier und Tag	Anwendungs- dauer	Warte- zeit

Anwendungs- / Abgabebeleg
Beauftragten

Unterschrift des Tierarztes oder seines

Original Tierhalter

Dieser Beleg ist mindestens 5 Jahre aufzubewahren

Abbildung 3: Beispiel "Tierärztlicher Arzneimittelanwendungs- und abgabebeleg"

Bestandsbuch

Betriebsname: _____ Betriebs – ID: _____ Blatt Nr.: _____

Datum / Zeitraum der Anwendung	Anzahl	Tierart	Tieridentität	AM Bezeichnung	Nr. des AUA Belegs	Dosierung pro Tier / Tag	Art der Verabreichung	WZ in Tagen	Name des Anwenders

Abbildung 4: Beispiel „Bestandsbuch“

Das Datenmaterial stammt aus AuA (*siehe* Abbildung 3) gemäß den Vorgaben der TÄHAV §13 von 24 freiwillig teilnehmenden, im Vorfeld rekrutierten Tierarztpraxen der Landkreise Cloppenburg, Diepholz, Emsland, Nienburg und Vechta des Bundeslandes Niedersachsen. Die Behandlungsschwerpunkte der teilnehmenden Tierärzte lagen dabei auf Lebensmittel liefernden Tieren (Rinder, Schweine, Geflügel). Ferner dienten als Datenquelle Bestandsbüchern (*siehe* Abbildung 4) von 66 landwirtschaftlichen Betrieben des Landkreises Kleve in Nordrhein-Westfalen, die im Sinne der Tierhalter-Arzneimittel-Nachweisverordnung (ANTHV) im Betrieb vorliegen.

Mit Hilfe der Tierärztekammer Niedersachsen und den jeweiligen Kreisstellenvorsitzenden der Tierärztekammer der Landkreise Cloppenburg, Diepholz, Emsland, Nienburg und Vechta wurden geeignete Tierarztpraxen in den genannten Kreisen ausgewählt. Die Werbung der teilnehmenden Tierärzte erfolgte in mehreren Stufen (Adressrecherche, Briefversand, Telefonkontakt). Insgesamt konnten 24 Praxen für das Projekt gewonnen werden, die sich in der Praxisgröße und Dokumentationsform (handschriftlich, elektronisch) unterschieden. In Absprache mit dem Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen und auf dessen Empfehlung unterstützte das Veterinäramt Kleve zudem die Durchführung des Projektes. Mit Hilfe des Schweinegesundheitsdienstes und der Kreiszüchterzentrale Kleve (Rinder) wurden die landwirtschaftlichen Betriebe zur Teilnahme am Projekt motiviert.

Erfasst wurden die auf den Anwendungs- und Abgabebelegen bzw. in den Bestandsbüchern vermerkten Anwendungen antimikrobiell wirksamer Substanzen. Diese wurden in den teilnehmenden Tierarztpraxen und Betrieben (MOLLENHAUER 2010) über die VetCAb-Eingabemaske (Abbildung 5) von Hand in die Datenbank überführt.

Die Anwendungs- und Abgabebelege lagen bei 7 Tierarztpraxen in handschriftlicher, bei 17 Praxen in elektronischer Form (HEGGER-GRAVENHORST 2010) als Bestandteil tierärztlicher Praxissoftware verschiedener Hersteller vor .

3.1.1.2 Erhebungszeitraum

Als Untersuchungszeitraum wurde auch im Hinblick auf saisonale Aspekte bei der Auswertung der Zeitraum eines Jahres, nämlich 01. September 2006 bis 31. August 2007, gewählt. Alle in diesem Zeitraum an landwirtschaftliche Nutztiere (Rinder, Schweine, Geflügel) verordneten Antibiotika fanden Beachtung und wurden in die Datenbank eingegeben (*siehe 3.2.1*).

3.1.2 VetCAb-Eingabemaske, Datenbank

3.1.2.1 VetCAb-Eingabemaske

Die Daten, die den Tierärztlichen Anwendungs- und Abgabebelegen (AuA) der teilnehmenden Tierarztpraxen und den Bestandsbüchern der teilnehmenden landwirtschaftlichen Betriebe entnommen wurden (*siehe 3.1.1.1*), wurden über die VetCAb-Eingabemaske (Abbildung 5) in die Datenbank überführt. Die Eingabe im Fenster der Erfassungsmaske erfolgte über festgelegte Optionslisten (Tabelle 11).

Für die Arzneimittelwahl standen 386 zugelassene Präparate und für die Wirkstoffwahl 126 Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen zur Verfügung, um Plausibilitätsprüfung (*siehe 3.2.2*) und statistische Auswertung zu vereinfachen. Ferner konnten in einem Freitextfeld Kommentare, Bemerkungen oder Auffälligkeiten eingetragen werden.


[Startseite](#)

Eingabemaske – Anwendung / Abgabe

Erhebungsort	Bitte wählen!	*
Betrieb / Praxis:	Bitte wählen!	*
Art des Belegs:	Bitte wählen!	*
Abgabedatum: (TT-MM-JJJJ)	<input type="text"/>	*

Tierart und Nutzung:	Bitte wählen!	*	Bitte wählen!	*
Anzahl behandelter Tiere	<input type="text"/>	*		
Alter der behandelten Tiere	<input type="text"/>			

Diagnose:	Bitte wählen!	*
Arzneimittel:	Wirkstoff:	AM-Name
Bitte wählen!	*	Bitte wählen!
Chargennummer:	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Abgabe-/Behandlungsmenge	Bitte wählen!	*
Applikationsform:	Bitte wählen!	*
Anwendungsdauer (in Tagen):	*	<input type="text"/>

Bemerkung:	<input type="text"/>
Haltbarkeitsdatum AM (TT-MM-JJJJ):	<input type="text"/>

 !! nicht plausibel !!

Grund: Bitte wählen!

Abbildung 5: VetCAb-Dateneingabemaske
Die mit * gekennzeichneten Felder waren Pflichtfelder

Tabelle 11: Optionsliste der Eingabemaske ohne AM, WS und nicht-plausibler Daten

Tierart		Tiernutzung		
Ferkel	Färsen / Jungrind	Eier		
Läufer	Kuh	keine Zuordnung		
Mastschwein	Bulle	Mast		
Sau	Rind	Milch		
Schwein	Pute	Zucht		
Kalb	Huhn			
Diagnose		Abgabe-/ Behand- lungsmenge	Applikationsform	
Atemwegserkrankung	ZNS- erkrankung	g	Injektion	Tränke
Darmerkrankung	Sonstige Erkrankun- gen	ml	iv	Futter
Eutererkrankung		Injektor	im	lokal/ topisch
Gelenkerkrankung		Tablette	sc	intrazisternal
Hauterkrankung		Stab	oral	intrauterin
Urogenitalerkrankung		Spraydose	direkt oral*	

*direkte orale Applikation des AM am Einzeltier

3.1.2.2 Datenbank

Die elektronische Datenbank und das Erfassungssystem wurden vom Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig konzipiert und realisiert. Hierzu wurde eine zentrale Datenbank geschaffen. Auf einem über das Internet permanent erreichbaren Server in Leipzig wurde ein relationales Datenbanksystem auf Basis eines freien Datenbanksystems konzipiert und die graphische Benutzeroberfläche sowie Eingabemaske (siehe Abbildung 5) programmiert. Zugriffe und Abfragen wurden als Passwort geschützter Bereich eingerichtet, was den Zugriff unbefugter Personen verhinderte. Die Eingabe der Daten konnte online durchgeführt werden. Neben dem online erreichbaren System stand zudem eine identische lokale Version des Programms zur Verfügung, das die verschlüsselte Übermittlung der Daten via passwortgeschützter ZIP-Archive zu einem späteren Zeitpunkt zum Import in die zentrale Datenbank erlaubte.

Alle eingegebenen Daten wurden zum Eingabezeitpunkt durch das System vor einem Eintrag in die Datenbank einer Plausibilitätsprüfung hinsichtlich Vollständigkeit der Pflichtfelder und Vergleich von im Vorfeld normierter Dosierungsspannen (*siehe* 3.2.2) mit der Behandlungsdosis in mg/kg KG unterzogen.

Die Arzneimittelinformationen des Systems zur Validierung der Identität und Quantität der eingesetzten Antibiotika und Ermittlung der jeweiligen Wirkstoffgehalte entstammen dabei dem System des Veterinärmedizinischen Informationsdienstes für Arzneimittelanwendung, Toxikologie und Arzneimittelrecht (VETIDATA), welcher vom Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig betrieben wird.

Die Behandlungsdosis pro Tag wurde über die eingegebenen Tierzahlen, die Behandlungsdauer sowie Applikationsform in mg freien Wirkstoffs pro kg Körpergewicht der entsprechenden Tierart berechnet.

Die Durchschnittskörpergewichte (Tabelle 12) der zu erfassenden Lebensmittel liefernden Tierarten wurden in Anlehnung an andere Monitoringsysteme und nach fachlicher Abstimmung mit entsprechenden Fachkollegen der Tierärztlichen Hochschule Hannover für die Tierart Schwein (Prof. Waldmann, persönliche Mitteilung) und der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig für die Tierart Geflügel (Frau Cramer, persönliche Mitteilung) festgesetzt. Dabei fanden für die Gewichtsannahme vor allem die durchschnittlichen Körpergewichte besonders behandlungsintensiver Zeiträume Berücksichtigung. Da die Mastendgewichte bei Puten zwischen männlichen und weiblichen Tieren stark schwanken, und sich das Lebendgewicht ab Mastbeginn während der Mast um ein Vielfaches erhöht, konnten für diese Tierart keine Durchschnittsgewichte festgelegt werden. Das System griff bei der Berechnung der Behandlungsdosis auf die Wirkstoffe der verordneten Medikamente zurück.

Tabelle 12: Festgelegte Durchschnittskörpergewichte der Tierarten nach Tierart und Altersklassen

Tierart	Altersklasse	Durchschnittskörpergewicht in kg
Schwein	Ferkel	5
	Läufer	25
	Mastschwein	50
	Sau	180
Rind	Kalb	80
	Färse/Jungrind	250
	Kuh	500
	Bulle	500
	Rind	500
Geflügel	Huhn	1
	Pute	ohne Angabe

3.1.3 Zusätzlich erhobene Informationen

3.1.3.1 Allgemeine Strukturdaten

Als Datenquellen dienten Easystat® 2007 (Statistisches Bundesamt, 2007) für Rind und Schwein. Ferner dienten persönliche Informationen des Instituts für Strukturforschung und Planung in agrarischen Intensivgebieten (ISPA) der Hochschule Vechta (Windhorst, Institut für Strukturforschung und Planung in agrarischen Intensivgebieten, ISPA, Hochschule Vechta, persönliche Mitteilung, 2006) für Geflügel als Datengrundlage. Auch wurden zusätzlich aktuelle Angaben zur Schweinehaltung aus dem Jahr 2007 von der Hochschule Vechta, Institut für Strukturforschung und Planung in agrarischen Intensivgebieten (ISPA) zur Verfügung gestellt¹ (Bäurle, Institut für Strukturforschung und Planung in agrarischen Intensivgebieten, ISPA, Hochschule Vechta, persönliche Mitteilung, 2006). Zu den hieraus gewonnenen Merkmalen und Informationen auf Ebene der Landkreise zählen:

- Kreiskennzahl
- Anzahl der Betriebe je Tierart
- Anzahl der Tiere je Tierarten Schwein, Rind und Geflügel
- Fläche in km² pro Landkreis

¹ Herrn Helmut Bäurle sei für die Bereitstellung der Daten herzlich gedankt.

Zusätzlich zu den Daten der statistischen Bundesämter (Easystat® siehe oben) wurden für die Erhebungsregion Kleve vom zuständigen Veterinäramt detaillierte Betriebsinformationen in anonymisierter Form zur Verfügung gestellt, die aus BALVI, einer Software, die der Überwachung, Dokumentation und Auswertung der Tiergesundheit, der Lebensmittelsicherheit und der Futtermittelsicherheit in staatlichen oder staatlich beauftragten Institutionen dient, zusammengestellt wurde. Diese Angaben können als vollständige Detaildatensammlung zu betrieblichen Strukturen innerhalb eines Landkreises angesehen werden. Folgende Angaben pro Betrieb dienen der Beschreibung der Betriebsstrukturen:

- Pseudonym des Betriebs
- Angabe der gehaltenen Tierarten
- Angabe der Betriebsart (Nutzungsrichtungen)
- Zahlen der gehaltenen Tiere pro Tierart

Beim Besuch der teilnehmenden Betriebe zur Datenerfassung wurden zudem deren Betriebsstrukturen erfasst. Neben den Tierzahlen pro Tierart und Nutzungsrichtung wurden auch die Zahl der Ställe oder Abteilungen sowie die Haltungsform erfasst.

Die in Kleve teilnehmenden landwirtschaftlichen Betriebe füllten ferner einen Fragebogen aus, welcher Fragen zu Betriebsdaten (Tierzahlen mit Nutzungsrichtung, Zertifizierung des Betriebes), zum betreuenden Tierarzt (Hoftierarzt, wechselnder Tierarzt, Betreuungsverträge) sowie Art der Dokumentation der Anwendung von Arzneimitteln im Bestandsbuches (elektronisch, handschriftlich) beinhaltete (MOLLENHAUER 2010).

3.1.3.2 Allgemeine Praxisinformationen (aus Befragungsbögen)

Zur Beurteilung der Repräsentativität der teilnehmenden Praxen wurde zudem ein Fragebogen entworfen und an 99 Praxen in den genannten fünf niedersächsischen Landkreisen gesendet (HEGGER-GRAVENHORST 2010). Hierbei wurden unter anderem Fragen zur Praxisgröße, Fachtierarzttitle, vorzugsweise behandelte Tierarten, Einzugsgebiete der Praxen sowie Fragen zur Nutzung oder dem Plan zur Anschaffung computergestützter tierärztlicher Praxisprogramme gestellt.

3.2 Methoden

3.2.1 Datenerfassung

Personen- und betriebsbezogene Daten der Tierärzte, Tierhalter oder sonstiger Dritter wurden unter Berücksichtigung des Datenschutzes streng vertraulich bearbeitet.

Zur Gewährung des Datenschutzes wurden die Informationen zu den teilnehmenden Praxen und Betrieben in pseudonymisierter Form erfasst. Jeder Praxis und jedem Betrieb wurde hierbei eine Identifikationsnummer zugewiesen.

Bei der Erfassung der Daten aus den Anwendungs- und Abgabebelegen bzw. Bestandsbüchern wurden somit die Anwendungen antimikrobieller Substanzen jeweils nur der Identifikationsnummer zugeordnet. Darüber hinaus erhielt jede teilnehmende Praxis und jeder teilnehmende Betrieb eine Vertraulichkeitserklärung, in der sich die Projektbeteiligten zur Einhaltung der Vorgaben der Datenschutzgesetze Niedersachsens und Nordrhein-Westfalens und den Regeln der guten wissenschaftlichen Praxis sowie zum vertraulichen Umgang mit den erhobenen Daten verpflichten (*Anhang A.1*).

3.2.2 Plausibilitätsprüfung

Um Fehleingaben bei der Übertragung der Belege zu vermeiden, wurden bereits vor der Datenspeicherung neben der Vollständigkeitsprüfung der Pflichtfelder (*siehe auch 3.1.2*) auch Plausibilitätsprüfungen hinsichtlich der Dosierungen durchgeführt. Hierfür wurde eine Plausibilitätstagesdosis als systemrelevante Dosierungsspanne für jeden Wirkstoff und die Tierarten Rind, Schwein und Geflügel festgelegt, die der Überprüfung der eingegebenen Daten in der Eingabemaske dient. Die Plausibilitätstagesdosen wurden zur Auswertung (*siehe unten*) weiter konkretisiert. Bei einer Unter- oder Überschreitung dieser im System hinterlegten Plausibilitätstagesdosen wurde eine Meldung zur Überprüfung der eingegebenen Daten angezeigt. Nach erneuter Bestätigung der Daten durch den Eingabeur wurden diese an die zentrale Datenbank ohne erneute Prüfung übermittelt. Durch die Plausibilitätsprüfung wurden mögliche Fehleingaben von Seiten des Dateneingabers reduziert und dokumentierten zugleich Abweichungen von den hinterlegten Plausibilitätstagesdosen. Zudem wurden Leitsubstanzen für die Erfassung von Kombinationspräparaten festgelegt, spezielle Prüfalgorithmien definiert und programmiert, auf die das System bei der Plausibilitätskontrolle zurückgreift. Ferner ist es nach der Übertragung dieser bei der Eingabe geprüften Daten jederzeit möglich über eine online verfügbare Abfragemaske tagesaktuelle Verbrauchsmengen einzusehen, was in der Folge ein rasches Handeln auf ungewöhnliche Verbrauchszahlen ermöglicht. Hierbei fließen alle als plausibel erfassten Datensätze unverzüglich in die Ver-

brauchsmengenberechnung mit ein, welche über die in Abbildung 6 dargestellte Abfragemaske unter anderem nach Zeitraum, Wirkstoff oder Wirkstoffgruppe eingrenzbar bzw. sortierbar ist. Auch eine Kombination mit anderen hinterlegten Merkmalen wie Tierart, Nutzungsrichtung, Diagnosegruppe oder Applikationsart ist mit der online Abfragemaske möglich.

Nach Abschluss der Dateneingabe wurde die Dosierungsspanne für die Auswertung drei Kategorien (Tabelle 13) zugeordnet.

VETCAB
Veterinary Consumption of Antibiotics

Abfrage der Verbrauchsmengen

Tag: 00 ▼ Monat: 00 ▼ Jahr: 2006 ▼ BIS Tag: 00 ▼ Monat: 00 ▼ Jahr: 2006 ▼

☒ alle Datensätze
 ☐ Halterbetrieb
 ☐ Tierarztpraxis

☐ Wirkstoff:

☐ Wirkstoffgruppe:

Tierart speziell:

 Nutzung:

 Diagnosegruppe:

 Applikationsform:

Abbildung 6: Abfragemaske (VetCAb)

Tabelle 13: Kategorisierung von Unter- / Überschreitung festgelegter Dosierungsspannen

Kategorie	Dosierungsspanne
1	Unter Richtdosis
2	Richtdosis
3	Über Richtdosis

Dabei wurden für die Auswertung die Dosierungsangaben durch die Festlegung von Richtdosen in mg/kg KG pro Tag (*Definition siehe unten*) weiter konkretisiert und die Wirkstoffgrenzen für orale und parenterale Wirkstoffe getrennt angegeben. Lokal angewendete Arzneimittel wurden nur bedingt und Arzneimittel, bei denen die Dosierung auf Grund des Fehlens notwendiger Angaben (Tabelle 14) auf dem AuA nicht eruiert werden konnte, fanden keine Beachtung bezüglich des Dosierungsrasters und konnten somit keiner Dosierungsüberprüfung unterzogen werden.

Tabelle 14: Gründe für das Ausbleiben einer Dosierungsüberprüfung

Kategorie	Gründe für das Ausbleiben der Dosierungsüberprüfung
1	lokale Anwendung
2	Dosierungsempfehlung fehlt
3	Gewichtsangabe fehlt
4	kein Wirkstoff
5	Zahl der Anwendungen fehlt
6	fehlende Angabe
7	unvollständiger Datensatz
8	Tierzahl fehlt
9	Behandlungsdauer fehlt

Aussagen zu Über- oder Unterschreitungen der festgelegten Richtdosis konnten dadurch in der Auswertung nur zu Arzneimitteln, die keine der Ausschlusskriterien aufweisen, getroffen werden. Dadurch fanden im Dosierungsraster lediglich systemisch angewandte Chemotherapeutika bei oraler und parenteraler Applikation Berücksichtigung. Eine Richtdosis (Dosierungsempfehlung) wurde für die Applikationsarten „parenteral“ und „oral“ anhand der Dosierungsangaben der Fachinformationen der Zulassungsinhaber von Arzneimitteln, nach der Lehrmeinung des Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig (Prof. Ungemach) und an die üblicherweise in der Therapiefreiheit des Tierarztes vorkommenden Dosierungsabweichungen für die einzelnen Tierarten festgelegt und mit einer Sicherheitsspanne im Bereich zwischen 0,7 und 1,3 mal der Richtdosis (Tagesdosis) versehen. Diese Richtdosis in mg / kg KG pro Tag wurde für jeden Wirkstoff und die Tierarten Rind, Schwein und Geflügel festgelegt und dient der Auswertung bzw. der Beurteilung der im Projekt gewonnenen Daten hinsichtlich des Dosierungsrasters.

3.2.3 Umgang mit unvollständigen Daten

Des Weiteren bestand die Möglichkeit, nicht-plausible Datensätze im Falle von fehlenden oder unleserlichen Angaben auf den AuAs gesondert zu kennzeichnen und zu speichern. Dabei konnte der Grund in einer Optionsliste (Tabelle 15) vermerkt werden.

Ein Datensatz konnte jedoch nur eingetragen werden, wenn mindestens der Wirkstoff des Arzneimittels angegeben war. Konnte dieser nicht einwandfrei identifiziert werden, konnten die betroffenen Belege nicht in die Datenbank überführt werden. Ferner konnten bei der Eingabe Gründe für nicht-vollständige Datensätze (siehe Tabelle 15, *Rubrik 1- 4*) angegeben werden. Diese nicht-plausiblen Datensätze wurden in einem gesonderten Bereich des Systems abgelegt, womit gewährleistet werden konnte, dass auch Datensätze, die nicht alle Kriterien der Pflichtfelder (Abbildung 5) erfüllten, bewertet werden konnten.

Nach Abschluss der Dateneingabe und vor der Auswertung wurden die unvollständigen Datensätze überarbeitet und kategorisiert, wobei zusätzlich die Rubriken „Anwendungs-/ Behandlungsdauer unklar“ und „keine Angabe von Gründen“ (Tabelle 15, *Rubrik 5 u 6*) eingeführt wurden.

Auch konnten über die im Freitextfeld niedergeschriebenen Bemerkungen wie:

- Anwendungsdauer unklar
- Anwendungsmenge unklar
- Behandlungsdauer unklar
- AB nicht in Liste
- AB unklar
- Abgabemenge unklar
- AM-Zuordnung nicht mgl
- Anwendungsdauer fehlt
- Behandlungsdauer unbekannt
- Tierzahl nicht angegeben
- Tierzahl fehlt
- Zuordnung Anzahl Tiere nicht möglich

den genannten Rubriken zugeordnet werden und ermöglichten somit den Einbezug in die Analyse.

Tabelle 15: Optionsliste der nicht-plausiblen Daten in der Eingabemaske

Rubrik	Grund nicht-plausibler Datensätze
1	Arzneimittel unklar
2	Tierzahl fehlt
3	Applikationsform unklar
4	Abgabemenge unklar
5	Anwendungs-/ Abgabemenge unklar
6	Keine Angabe von Gründen

3.2.4 Aufbereitung und Korrektur der Daten

Die erhobenen Daten wurden vor der Auswertung auf fehlerhafte Angaben überprüft und sofern möglich aufbereitet und korrigiert. Somit standen 74.427 Datensätze (*siehe* Tabelle 20) zur Auswertung zur Verfügung. Die Daten wurden auf fehlerhafte Angaben überprüft und sofern möglich wie folgt aufbereitet und korrigiert.

Zunächst wurden die Datensätze mit fehlerhaften Angaben zu Ort, Abgabedatum, Tierzahlen und Arzneimittel überarbeitet und wie in Tabelle 16 dargestellt korrigiert.

Tabelle 16: Umgang mit fehlerhaften Angaben

Art des Fehlers	Korrektur
Fehlerhafte Angaben zu Postleitzahl bzw. Ortsname	Korrektur der PLZ bzw. Ortsnamen
Fehlerhafte Angabe des Erhebungsortes in einzelnen Datensätzen	Korrektur des Erhebungsortes
Abgabedatum nicht im Erhebungszeitraum	Anpassung der Jahreszahl
Jahreszahl unvollständig, Monat und Tag zuzuordnen	Anpassung der Jahreszahl
Monat nicht eindeutig zuzuordnen	Löschen der Datumsangabe
Tag nicht eindeutig zuzuordnen	Eintrag zum 15. des Monats
Vor und nach fehlerhaftem Abgabedatum stehen korrekte Daten	Übernahme des Datums
Ungültige Datumsangabe, keine Korrektur möglich	Löschen der Datumsangabe
Keine Angabe zu Arzneimittel und Wirkstoff	Ausschluss von der Auswertung
Angabe Tierzahlen außerhalb < 1 oder > 999.999	Einstufung als nicht-plausibel

Bei nicht zuzuordnenden Monaten wurde das Datum gelöscht und blieb in der Folge – wie auch die Datensätze ohne Datum – bei der Auswertung nach Quartalen unberücksichtigt.

Datensätze mit Abgabedatum außerhalb des Erhebungszeitraums bedurften keiner Korrektur, da es sich hierbei um Fehleingaben bei der Jahreszahl handelte, welche für die Auswertung nach Quartalen unerheblich ist.

Datensätze ohne Angaben der Pflichtfelder Arzneimittel und Wirkstoff stellten ein Artefakt dar und wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Widersprüche in Bezug von Tierart zu Tiernutzung wurden zudem überarbeitet. So fanden sich Datensätze mit offensichtlich falscher Zuordnung bezüglich der Nutzungsart (*siehe* Tabelle 17). Diese sind auf Eingabefehler zurückzuführen und wurden in die Nutzungsart „ohne Zuordnung“ verschoben.

Tabelle 17: Korrektur der Nutzungsart in Kategorie „ohne Zuordnung“

Tiernutzung	Nutzungsart
Ferkel	Milch
Ferkel	Eier
Läufer	Milch
Mastschwein	Milch
Sau	Milch
Huhn	Milch

Änderungen hinsichtlich der überarbeiteten Diagnosegruppen und Applikationsformen stellt Tabelle 18 dar. Da die geänderten Angaben für die korrekte Auswertung nicht ausschlaggebend waren, konnten die betroffenen Datensätze in der Folge weiterhin als plausibel gelten.

Tabelle 18: Korrektur der Diagnosegruppen und Applikationsformen

Art des Fehlers	Korrektur
Diagnose „Eutererkrankung“ (bei Ferkeln, Läufern, Mastschweinen, Bullen, Kälbern und Puten)	Einstufung der Diagnosegruppe „keine Angabe“
Applikationsform „intrazisternal“ (bei Ferkeln, Läufern, Mastschweinen, Bullen, Kälbern und Puten)	Einstufung der Applikationsform in „keine Angabe“

3.2.5 Definition zusätzlicher Variablen

Ein Datensatz wurde als Belegzeile definiert, um zu verdeutlichen, dass auf einem AuA mehrere AM gleichzeitig verordnet werden können, die jeweils in einer eigenen Zeile eingetragen werden. Ferner wurden weitere Variablen neu definiert bzw. wie folgt festgelegt:

- Die Jahreszeiten wurden über die in Tabelle 19 dargestellten Zeiträume zur Beurteilung saisonaler Schwankungen definiert:

Tabelle 19: Definition der Jahreszeiten

Frühjahr	Sommer	Herbst	Winter
1. März – 31. Mai	1. Juni – 31. August	1. September – 30. November	1. Dezember – 28. Februar

- Die Variable **Anzahl der Einzelgaben** wurde als das Produkt der Tierzahl und der Behandlungsdauer pro Belegzeile definiert, d.h. es gilt

$$\# \text{ Einzelgaben} = \text{Tierzahl} \times \text{Behandlungsdauer} .$$

- Die **Dosis** benennt den Quotienten von Wirkstoffmenge und Anzahl der Einzelgaben und repräsentiert die Menge Wirkstoff, die einem Tier an einem Tag verabreicht wird, d.h. es gilt

$$\text{Dosis} = \frac{\text{Wirkstoffmenge}}{\# \text{ Einzelgaben}} \text{ (in mg / Tier)}$$

- Bei der **Dosierung** wird diese Dosis durch das geschätzte Körpergewicht des Tieres dividiert und in mg/kg Körpergewicht und Tag wiedergegeben. Dieser Ausdruck erlaubt den Vergleich der Behandlungsmenge unabhängig vom Gewicht des individuellen Tieres, d.h.

$$\text{Dosierung} = \frac{\text{Dosis}}{\text{Tiergewicht}} \text{ (in mg / kg).}$$

- Die **Therapiedichte** ist als ein Maß für die Anzahl der Behandlungen, die durchschnittlich pro Jahr an einem Tier durchgeführt werden definiert. Sie ist der Quotient aus der Anzahl der Einzelgaben und der Zahl der betreuten Tiere pro Praxis, d.h. sie wird ermittelt als

$$\text{Therapiedichte} = \frac{\# \text{ Einzelgaben}}{\# \text{ betreuter Tiere}}$$

Daten zur Therapiedichte waren nicht Gegenstand dieser Arbeit und wurden in Arbeiten mit epidemiologischem Schwerpunkt dargestellt (MOLLENHAUER 2010, HEGGER-GRAVENHORST 2010).

3.2.6 Statistische Auswertung

Die eingegebenen Daten wurden mittels Datenverarbeitungsprogramm *Access 2003* (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) mit den Strukturdaten (*siehe 3.1.3.1*) verknüpft und zur statistischen Auswertung in SAS[®], Version 9.1 TS Level 1M3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) überführt. Die deskriptive Auswertung der Daten wurde mit der Prozedur TABULATE durchgeführt. Daten für Modellrechnungen wurden auf Normalverteilung überprüft und bei Bedarf durch Logarithmierung einer Normalverteilung zugeführt. Mittels Proc UNIVARIATE erfolgte die graphische Darstellung, mit der Prozedur GLM und NPAR1WAY wurden Varianzanalysen für die schließende Statistik umgesetzt. Die Prozedur FREQ wurde für Chi-Quadrat-Tests eingesetzt.

Quantitative Variablen wurden fast ausschließlich anhand des geometrischen Mittelwertes, und nicht anhand des arithmetischen Mittelwertes dargestellt, da die untersuchten Variablen Menge, Tierzahl, Dosis, Dosierung sowie Zahl der Einzelgaben meist eine linkssteile bzw. rechtsschiefe Verteilung (viele kleine, wenige große Werte) zeigten und somit der geometri-

sche Mittelwert für die Darstellung solcher Daten grundsätzlich besser geeignet ist, da Ausreißer nach oben weniger stark berücksichtigt werden.

Die Variablen wurden zur Berechnung des geometrischen Mittelwertes zunächst zur Basis 10 logarithmiert. Bei den logarithmierten Werten wurden der arithmetische Mittelwert sowie die Standardabweichung bestimmt und hiermit eine untere bzw. obere Grenze eines Schwankungsbereichs mittels

$$\text{Untere Grenze Std} = \text{Mittelwert} - \text{Standardabweichung}$$

$$\text{Obere Grenze Std} = \text{Mittelwert} + \text{Standardabweichung}$$

bestimmt. Diese Kennzahlen wurden anschließend durch Potenzierung zur Basis in die Originalskala zurück transformiert (KIRKWOOD 1979).

4 Ergebnisse

Neben den im Rahmen dieser Arbeit nachfolgend aufgegriffenen und dargestellten Auswertungsmöglichkeiten der Verbrauchsmengen pro Wirkstoff und Wirkstoffgruppen, Tierart, Indikation, Quartal und Applikationsart sowie dem Vergleich von Richtdosierungen (4.1.1 - 4.1.6), bietet das System zudem neben der Mengenerfassung die Möglichkeit Auswertungen bezüglich der Anzahl, Dosis und Dosierung der Behandlungen pro Tierart, Altersgruppe bzw. Nutzungsrichtung, Quartal, Diagnosegruppe oder Applikationsform darzustellen. Die Verbindung mit Strukturdaten (3.1.3.1) erlaubt zudem epidemiologische Bewertungen wie beispielsweise der Zahl der betreuten Tiere oder der Therapiedichte durchschnittlichen Therapiehäufigkeit (HEGGER-GRAVENHORST 2010, MOLLENHAUER 2010).

Ferner sind durchgeführte Berechnungen nur repräsentativ für die teilnehmenden Praxen bzw. Betriebe und somit nicht deutschlandweit projizierbar. Vielmehr sollte die Machbarkeit zur Implementierung eines Verbrauchsmengenmonitorings mit der Möglichkeit zur Ausweitung auf bundesdeutsche Ebene aufgezeigt werden.

4.1 Datenauswertung des Untersuchungszeitraumes

Nach Abschluss der Datenerhebung lagen für den Untersuchungszeitraum von einem Jahr insgesamt 74.427 Datensätze im System zur Auswertung bereit, von denen 3.114 den Vermerk „nicht-plausibel“ (*siehe* Tabelle 20) trugen. Die bei der Datenerhebung als unvollständig gekennzeichneten Daten wurden dabei vor der Bewertung bzw. Auswertung wie in Abschnitt 3.2.3 den dort aufgeführten Rubriken zugeführt und wie in 3.2.4 beschrieben auf fehlerhafte Angaben überprüft und sofern möglich aufbereitet und korrigiert. Bei insgesamt 3.114 als nicht-plausibel gekennzeichneten Datensätzen entfielen 52,28 % (1.628) auf die Rubrik „Arzneimittel unklar“, 27,20 % (847) auf die Rubrik „Tierzahl fehlt“. Bei 9,63 % (300) wurden keine Gründe für die Unvollständigkeit angegeben. Ferner zeigt Tabelle 16 den Umgang mit fehlerhaften Angaben. Dabei wurde von insgesamt 166 Datensätzen mit fehlerhaften Angaben bei 114 Datensätzen der Erhebungsort, bei 14 ein nicht eindeutig zuzuordnender Tag und bei 9 die PLZ bzw. der Ortsname korrigiert. Auf Grund fehlender Angabe zu Arzneimittel und Wirkstoff mussten lediglich 5 Datensätze von der Auswertung ausgeschlossen werden.

Tabelle 20: Anzahl der Datensätze in der bereinigten Datei

Herkunft	Anzahl
	Datensätze
Datei: nicht plausibel	3.114
Datei: plausibel	71.313
Gesamt	74.427

50 Datensätzen, die offensichtlich falsch zugeordnete Nutzungsarten enthielten (siehe Tabelle 17) wurden darüber hinaus der Nutzungsart „ohne Zuordnung“ zugeführt. Dabei entfielen beispielsweise 33 bzw. 9 dieser Datensätze auf die Tiernutzung „Mastschwein“ bzw. „Läufer“ bei vermerkter Nutzungsart „Milch“.

Ferner wurden 66 Datensätze hinsichtlich fehlerhafter Eingabe bei der Diagnosegruppe und Applikationsform den jeweiligen Kategorien „ohne Zuordnung“ zugeführt. Da die geänderten Angaben für die korrekte Auswertung nicht ausschlaggebend waren, konnten die betroffenen Datensätze in der Folge weiterhin als plausibel gelten.

Somit standen nach Abschluss der Überarbeitung wie in Tabelle 20 aufgeführt 71.313 plausible und 3.114 nicht plausible Datensätze zur Auswertung zur Verfügung. Durch die Datenaufbereitung wurden nur 15 nicht plausible Datensätze zusätzlich zu den 3099 während der Eingabe als unvollständig gekennzeichneten Daten von der Auswertung ausgeschlossen. Fehlerhafte Angaben wurden, sofern möglich, überarbeitet und korrigiert. Lediglich das Fehlen essentieller Angaben wie des Arzneimittels, der Menge, der Tierzahl oder der Behandlungsdauer führten zum Ausschluss der Datensätze.

4.1.1 Anzahl der Verordnungen / Datensätze pro Praxis und Betrieb pro Tierart

In Tierarztpraxen wurden insgesamt 68.562 aller erfassten Datensätze ermittelt, in landwirtschaftlichen Betrieben 5.858. Für die Tierart Schwein wurden in Tierarztpraxen 30.699 Datensätze ermittelt, was einem geometrischen Mittel von 775 und einem Median von 836 Datensätzen pro Praxis entspricht. Im Halterbetrieb wurden dagegen für die Tierart Schwein ein geometrisches Mittel von 48,0 und ein Median von 75 Datensätzen, pro Halterbetrieb entsprechend 2777 Datensätzen ermittelt. Einen Überblick über die Verteilungen der Datensätze auf die verschiedenen Tierarten in landwirtschaftlichen Betrieben und Tierarztpraxen gibt Tabelle 21 und *Anhang A.2*:

Tabelle 21: Datensätze pro Betrieb und Praxis, nach Tierarten getrennt

	Anzahl Datensätze pro				
	Halterbetrieb		Tierarztpraxis		
	Schwein	Rind	Schwein	Rind	Geflügel
Gesamt	2777	3081	30699	37070	793
Min	1	3	57	22	1
Max	621	281	4377	4776	727
Median	75	50	836	1371	2
Mittelwert	115,71	65,55	1227,96	1544,58	79,30
Standardabweichung	155,45	53,26	1101,24	1401,36	228,02
5%-Quantil	3,00	15,00	135,00	29,00	1,00
95%-Quantile	477,00	159,00	3232,00	4640,00	727,00
Geomittel	48,02	49,69	775	777,14	4,48

4.1.2 Einsatz von Antiinfektiva pro Tierart

Wie Tabelle 22 zu entnehmen ist, wurden im Erhebungszeitraum insgesamt 38.215,772 kg antimikrobiell wirksame Arzneimittel bei den landwirtschaftlichen Nutztieren Rind, Schwein und Geflügel eingesetzt. Kombinationspräparate, die Sulfonamid und Trimethoprim beinhalten, wurden in der Gruppe TMPS (Trimethoprim-Sulfonamid) zusammengefasst. Die Verbrauchsmenge der Sulfonamide beinhaltet sowohl Sulfonamidmonopräparate als auch Präparate der TMPS-Gruppe. Somit kann die als Einzelwirkstoff eingesetzte Verbrauchsmenge der Sulfonamide durch Subtraktion der TMPS-Gruppe von der Sulfonamidgruppe errechnet werden.

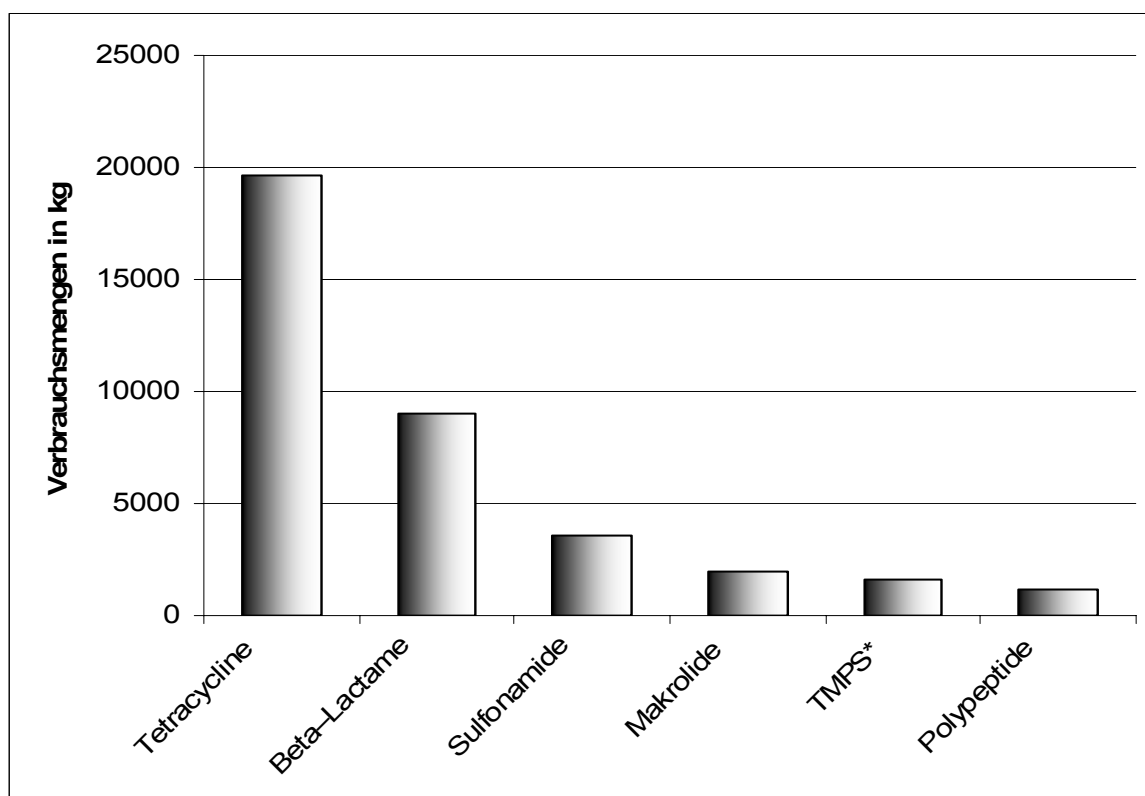
Tetracycline stellten mit 51,34 %, β -Lactame mit 23,55 % und die Sulfonamid -Gruppe (inklusive TMPS-Gruppe) mit 9,27 % die am häufigsten eingesetzten Wirkstoffgruppen dar. Ferner erlangten Makrolide einen Anteil des Einsatzes von 5,16 %, Polypeptide einen Anteil von 2,95 %. Die Verteilung dieser Wirkstoffgruppen wird in Abbildung 7 graphisch dargestellt.

Tabelle 22: Verbrauchsmengen in kg pro Wirkstoffgruppe getrennt nach Tierarten

	Schwein		Rind		Geflügel		Gesamt	
	Kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	Kg	Spalten-%	kg	Spalten-%
Makrolide	1.636,398	5,18	98,462	2,44	236,993	9,25	1.971,852	5,16
Beta-Lactame	7.275,336	23,01	663,131	16,45	1.060,095	41,35	8.998,562	23,55
Aminoglykoside	252,286	0,80	119,949	2,98	81,118	3,16	453,352	1,19
Fenicole	29,318	0,09	28,343	0,70	.	.	57,661	0,15
Tetracycline	17.155,788	54,25	1.939,519	48,12	523,719	20,43	19.619,025	51,34
Lincosamide	298,376	0,94	18,921	0,47	4,867	0,19	322,164	0,84
Polypeptide	619,410	1,96	34,663	0,86	474,500	18,51	1.128,573	2,95
Sulfonamide*	2.858,591	9,04	626,874	15,55	58,262	2,27	3.543,726	9,27
TMPS**	1.156,097	3,66	460,767	11,43	8,800	0,34	1.625,663	4,25
Fluorchinolone	22,240	0,07	19,437	0,48	37,902	1,49	79,580	0,21
Cephalosporine	8,140	0,03	20,522	0,51	.	.	28,662	0,08
Pleuromutiline	309,597	0,98	.	.	77,354	3,02	386,951	1,01
Gesamt	31.621,577	100,00	4.030,587	100,00	2.563,608	100,00	38.215,772	100,00
Abzügl. TMPS	30.465,48		3.569,82		2.554,808		36.590,109	

* inklusive Trimethoprim-Sulfonamidgruppe (TMPS)

** Trimethoprim-Sulfonamidgruppe



* Trimethoprim-Sulfonamidgruppe

Abbildung 7: Verbrauchsmengen in kg der fünf häufigsten Wirkstoffgruppen

Für die einzelnen Tierarten ergab sich beim Rind für Tetracycline ein Verbrauchsmengeneinsatz von 48,12 % und für β -Lactame 16,45 % (*siehe* Tabelle 22). Die Sulfonamid-Gruppe (inklusive TMPS-Gruppe) war mit 15,55 % am Gesamtverbrauch im Rindersektor beteiligt. Makrolide machten einen Anteil von 2,44 %, Polypeptide einen Anteil von 0,86 % aus. Der Gesamtverbrauch antimikrobieller Wirkstoffe beim Rind belief sich auf 4.030,587 kg, beim Schwein auf 31.621,577 kg. Auch beim Schwein bildeten Tetracycline mit 54,25 % die am häufigsten eingesetzte Wirkstoffgruppe, β -Lactame lagen mit 23,01 % dahinter. Die Sulfonamid-Gruppe (inklusive TMPS-Gruppe) stellte einen Anteil von 9,04 %. Ferner waren Makrolide mit 5,18 % und Polypeptide mit 1,96 % häufig beteiligt.

Informationen zum Geflügelsektor entstammen aus 10 Praxen. Wie in Tabelle 22 einsehbar, ergaben sich somit für den Geflügelsektor Unterschiede im Verteilungsmuster bei der Anwendung antimikrobieller Wirkstoffgruppen. Demnach waren β -Lactame die vorwiegend eingesetzte Wirkstoffgruppe, gefolgt von Tetracyclinen und Polypeptiden. Ferner waren Makrolide beteiligt.

Die vollständige Verteilung der einzelnen Wirkstoffe innerhalb der Wirkstoffgruppen kann im *Anhang A.3* eingesehen werden.

Bei der Berechnung der Dosis (in g) und Dosierung (in mg/kg KG/d) wurde von lokalen Anwendungen abgesehen, da die Menge des Wirkstoffs nicht bezogen auf das Körpergewicht dosiert wird. Ferner wurden nicht plausible Datensätze von der Dosis- bzw. Dosierungsrechnung ausgeschlossen. Erläuterungen zu den Variablen Dosis, Dosierung und der Anzahl der Einzelgaben können Punkt 3.2.5 entnommen werden. Die Dosis lässt dabei lediglich die Beschreibung für jede Alters- oder Nutzungsklasse zu, wohingegen die Dosierung für einen Vergleich von Tieren unterschiedlicher Körpermasse herangezogen werden kann.

4.1.3 Einsatz von Antiinfektiva nach Indikationsstellung

Beim Einsatz von Antiinfektiva wurden die Diagnosegruppen *Atemwegserkrankungen* und *Darmerkrankungen* am häufigsten angegeben. Einen Ausschnitt aus der in *Anhang A.4* aufgeführten Darstellung der Verbrauchsmengen in kg nach Diagnosegruppen mit Wirkstoffgruppen geben Tabelle 23 (Rinder), Tabelle 24 (Schweine) und Tabelle 25 (Geflügel) für die Indikationen Atemwegserkrankungen und Darmerkrankungen wieder.

Im Rinderbereich wurden 69,21 % der Wirkstoffe bei Atemwegserkrankungen, 14,67 % bei Sonstigen Erkrankungen und 4,57 % bei Darmerkrankungen eingesetzt. Einen den Darmerkrankungen ähnlichen Anteil bildeten im Rindersektor zudem die Eutererkrankungen mit 5,41 %. Auf Atemwegserkrankungen fiel eine Verbrauchsmenge von 2.789,604 kg. Davon fielen 1.485,622 kg auf den Einsatz von Tetracyclinen, was einem prozentualen Anteil von

53,26 % entspricht. Ferner wurden bei Atemwegserkrankungen Sulfonamide inklusive TMPS und β -Lactame eingesetzt. Bei Darmerkrankungen kamen häufig Sulfonamide inklusive TMPS, Polypeptide und Aminoglycoside zum Einsatz. Bei den Eutererkrankungen zeigten sich vor allem β -Lactame als Mittel der Wahl.

Beim Schwein wurden 58,86 % (18.613,687 kg) der eingesetzten Gesamtmenge bei Atemwegserkrankungen, 14,91 % (4.713,773 kg) bei Darmerkrankungen und 24,87 % (7.865,627 kg) bei Sonstigen Erkrankungen eingesetzt. Indikationen wie Haut-, Gelenk- und ZNS-Erkrankungen oder Erkrankungen der Reproduktionsorgane fielen wie auch beim Rind nicht sehr ins Gewicht. Bei den Atemwegserkrankungen kamen vor allem Tetracycline und β -Lactame zum Einsatz. Sulfonamide inklusive TMPS stellten einen Anteil von 11,54 %. Bei Darmerkrankungen wurden verschiedene Wirkstoffgruppen angewendet, wobei β -Lactame den größten Anteil ausmachten.

Tabelle 23: Verbrauchsmengen in kg nach Indikation mit Wirkstoffgruppen (Auswahl) - Rind

Wirkstoffgruppe	Rind							
	Atemwegserkrankung		Darmerkrankung		Sonstige Indikationen **		Gesamt	
	kg	Spalten- %	kg	Spalten- %	kg	Spalten- %	Kg	Spalten- %
Makrolide	84,068	3,01	0,025	0,01	14,369	1,36	98,462	2,44
Beta-Lactame	274,325	9,83	6,451	3,50	382,355	36,18	663,131	16,45
Aminoglykoside	29,371	1,05	31,243	16,96	59,335	5,62	119,949	2,98
Fenicole	24,689	0,89	0,131	0,07	3,841	0,36	28,343	0,70
Tetracycline	1485,622	53,26	19,981	10,84	433,916	41,06	1939,519	48,12
Lincosamide	5,790	0,21	0,747	0,41	12,384	1,17	18,921	0,47
Polypeptide	1,705	0,06	31,593	17,15	1,365	0,13	34,663	0,86
Sulfonamide	489,951	17,56	66,558	36,12	70,365	6,66	626,874	15,55
TMPS*	386,319	13,85	25,085	13,61	49,363	4,67	460,767	11,43
Fluorchinolone	6,415	0,23	2,369	1,29	10,653	1,01	19,437	0,48
Cephalosporine	1,350	0,05	0,078	0,04	19,094	1,81	20,522	0,51
Gesamt	2789,604	100,00	184,262	100,00	1056,721	100	4030,587	100,00

* Trimethoprim-Sulfonamidgruppe

** betrifft die Organe: Haut, Gelenke, ZNS, Euter, Reproduktionsorgane, andere und ohne Angabe

Tabelle 24: Verbrauchsmengen in kg nach Indikation mit Wirkstoffgruppen (Auswahl) Schwein

Wirkstoffgruppe	Schwein							
	Atemwegserkrankung		Darmerkrankung		Sonstige Indikationen **		Gesamt	
	kg	Spalten- %	kg	Spalten- %	kg	Spalten- %	kg	Spalten- %
Makrolide	194,544	1,05	1343,067	28,49	98,787	1,19	1636,398	5,17
Beta-Lactame	3353,308	18,02	1522,846	32,31	2399,182	28,93	7275,336	23,01
Aminoglykoside	66,402	0,36	127,748	2,71	58,136	0,70	252,286	0,80
Fenicole	25,055	0,13	0,060	0,00	4,203	0,05	29,318	0,09
Tetracycline	11874,427	63,79	327,534	6,95	4953,827	59,73	17155,788	54,25
Lincosamide	38,012	0,20	252,309	5,35	8,055	0,10	298,376	0,94
Polypeptide	12,045	0,06	556,009	11,80	51,356	0,62	619,410	1,96
Sulfonamide	2147,459	11,54	184,519	3,91	526,613	6,35	2858,591	9,04
TMPS*	830,536	4,46	158,953	3,37	166,608	2,01	1156,097	3,66
Fluorchinolone	7,865	0,04	2,800	0,06	11,575	0,14	22,240	0,07
Cephalosporine	3,257	0,02	0,103	0,00	4,78	0,06	8,140	0,03
Pleuromutiline	60,778	0,33	237,824	5,05	10,995	0,13	309,597	0,98
Gesamt	18613,687	100,00	4713,773	100,00	8294,117	100	31621,577	100,00

* Trimethoprim-Sulfonamidgruppe

** betrifft die Organe: Haut, Gelenke, ZNS, Euter, Reproduktionsorgane, andere und ohne Angabe

Beim Geflügel fielen 50,12 % der eingesetzten Gesamtmenge an Antibiotika auf Darmerkrankungen, 34,90 % auf Atemwegserkrankungen und 14,99 % auf Sonstige Erkrankungen. Vorherrschende Wirkstoffgruppe waren bei Darmerkrankungen β -Lactame sowie Polypeptide. Ferner fielen auf Aminoglykoside 4,29 % und auf Sulfonamide 1,80 %. Bei den Atemwegserkrankungen kamen vor allem Tetracycline zum Einsatz. Auf β -Lactame fielen 18,57 %, auf Makrolide 13,87 %. Pleuromutiline spielten eine Rolle bei 8,10 % der eingesetzten Menge bei Atemwegserkrankungen.

Tabelle 25: Verbrauchsmengen in kg nach Indikation mit Wirkstoffgruppen (Auswahl) - Geflügel

Wirkstoffgruppe	Geflügel							
	Atemwegserkrankung		Darmerkrankung		Sonstige Indikationen**		Gesamt	
	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%
Makrolide	124,059	13,87	3,000	0,23	109,934	28,62	236,993	9,24
Beta-Lactame	166,151	18,57	745,300	58,01	148,644	38,69	1060,095	41,35
Aminoglykoside	.	.	55,147	4,29	25,970	6,76	81,118	3,16
Tetracycline	470,812	52,62	8,000	0,62	44,906	11,69	523,719	20,43
Lincosamide	.	.	0,035	0,00	4,832	1,26	4,867	0,19
Polypeptide	3,000	0,34	445,500	34,68	26,000	6,77	474,500	18,51
Sulfonamide	32,080	3,59	23,159	1,80	3,023	0,79	58,262	2,27
TMPS*	6,880	0,77	.	.	1,920	0,50	8,800	0,34
Fluorchinolone	19,202	2,15	3,000	0,23	15,700	4,09	37,902	1,48
Pleuromutiline	72,496	8,10	1,619	0,13	3,238	0,84	77,354	3,02
Gesamt	894,681	100,00	1284,760	100,00	384,167	100,00	2563,608	100,00

* Trimethoprim-Sulfonamidgruppe

** Sonstige Indikationen / Ohne Angabe

Untersucht wurde zudem zur Veranschaulichung des bevorzugten Einsatzes bestimmter antimikrobieller Wirkstoffe bei bestimmten Krankheitsbildern die Anzahl der Einzelgaben und der Dosierungen pro Wirkstoff für jede der erfassten Indikationen (Atemwegs, Darm-, Haut-, Gelenks-, ZNS- und Eutererkrankungen, sowie Erkrankungen der Reproduktionsorgane und Sonstige Erkrankungen) (*Anhang A.5 und A.6*). Dabei wurden alle Darreichungsformen einschließlich lokaler Applikationen in die Darstellung miteinbezogen, was bei den Angaben der Dosierung bei Indikationen wie Eutererkrankungen zu berücksichtigen ist.

Bezüglich der Tagestherapiedosen eingesetzter Wirkstoffe und deren Schwankungen nach Diagnosegruppe (Anzahl, Dosis und Dosierung der Behandlungen) zählten im Rindersektor, wie auch bei der Antibiotikaverbrauchsmenge Atemwegserkrankungen (61,93 %) und Darmerkrankungen (16,95 %) zu den häufigsten Indikationen. Bei Darmerkrankungen fielen dabei auf Neomycin 59.592 Einzelgaben, auf Colistin 39.626 Einzelgaben und auf Enrofloxacin 10.422 Einzelgaben, Makrolide wurden in 95,07 % der Fälle zur Behandlung von Atemwegserkrankungen eingesetzt, bei β -Lactamen lag diese Diagnose bei 57,22 %, bei Tetracyclinen bei 82,79 % der Einzelgaben zugrunde. Bei Eutererkrankungen fanden vor allem Fluorchino-

lone (34,82 %), β -Lactame (30,57 %) sowie Cephalosporine (21 %) innerhalb dieser Diagnosegruppe Einsatz. Tabelle 26 zeigt am Beispiel Rind auszugsweise für die Indikationen Atemwegs- und Darmerkrankung die im *Anhang A.5 und A.6* für die Tierarten Rind, Schwein und Geflügel vollständig einsehbare durchschnittliche Anzahl der Einzelgaben und Dosierung der Anwendung pro Diagnosegruppe. Ferner fanden bei der Darstellung alle Anwendungsformen inklusive der lokalen Applikation Einschluss, was bei der Dosierung einiger Indikationen, wie beispielsweise Eutererkrankungen zu berücksichtigen ist, da die Menge des Wirkstoffs nicht bezogen auf das Körpergewicht dosiert wird.

Tabelle 26: Durchschnittliche Anzahl und Dosierung (mg/kg KG) der Anwendung bei Indikation Atemwegs- und Darmerkrankung – Rind (Auszug)

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Atemwegserkrankung		Darmerkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Makrolide	Erythromycin	4	12,92	.	.
	Tilmicosin	1547	12,51	2	12,99
	Tulathromycin	9041	2,73	12	3,39
	Tylosin	20459	15,1	26	11,09
	Gesamt	31051	4,03	40	6,98
Beta-Lactame	Wirkstoff				
	Amoxicillin	82491	16,36	3134	9,93
	Ampicillin	36	30,19	.	.
	Benzylpenicillin-Procaïn	931	27,42	24	17,16
	Benzylpenicillin (-Kalium, -Natrium)
	Cloxacillin
	Penethamathydrojodid	7	27,92	.	.
	Gesamt	83465	17,53	3158	10,37
Aminoglykoside	Wirkstoff				
	Gentamicin	3447	5,92	4389	4,51
	Kanamycin	6	7,07	.	.
	Neomycin (einschl. Framycetin)	2160	14,03	59592	6,93
	Spectinomycin	10	6,2	2	13,7
	Gesamt	5623	6,01	63983	4,88

		Atemwegserkrankung		Darmerkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Fenicole	Wirkstoff				
	Florfenicol	11563	23,22	106	18,47
	Gesamt	11563	23,22	106	18,47
Tetracycline	Wirkstoff				
	Chlortetracyclin	138296	50,57	2261	80,04
	Doxycyclin	280	14,12	.	.
	Oxytetracyclin	13179	22,13	28	12,84
	Tetracyclin	135189	59,7	738	23,96
	Gesamt	286944	44,46	3027	35,58
Lincosamide	Wirkstoff				
	Lincomycin	168	11,59	600	9,19
	Gesamt	168	11,59	600	9,19
Polypeptide	Wirkstoff				
	Colistin	3102	6,02	39626	9
	Gesamt	3102	6,02	39626	9
Sulfonamide	Wirkstoff				
	Sulfadimidin	3084	58,76	490	154,28
	Sulfamethoxypyridazin
	Gesamt	3084	58,76	490	156,28
Fluorchinolone	Wirkstoff				
	Danofloxacin	2692	3,17	480	3,66
	Difloxacin	983	6,77	6	10,42
	Enrofloxacin	13380	3,56	10422	2,81
	Marbofloxacin	2000	2,34	640	1,16
	Gesamt	19055	3,45	11548	2,4

		Atemwegserkrankung		Darmerkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Cephalosporine	Wirkstoff				
	Cefoperazon
	Cefquinom	3841	1,71	190	1,21
	Ceftiofur	873	1,77	25	1,68
	Gesamt	4714	1,73	215	1,32
Gesamt		448769	8,33	122793	3,55

Auch bei Schweinen waren die häufigsten Indikationen Atemwegserkrankungen mit 39,78 % aller Einzelgaben sowie Darmerkrankungen mit 40,09 % der Einzelgaben.

Im Geflügelbereich waren lediglich Atemwegs- und Darmerkrankungen von Bedeutung. Dabei wurden 25,70 % der Einzelgaben für Atemwegserkrankungen, 50,44 % der Einzelgaben für Darmerkrankungen und 23,86 % für sonstige Erkrankungen abgegeben. Zum Einsatz kamen beim Geflügel Antibiotika aus den Wirkstoffgruppen Makrolide, β -Lactame, Tetracycline, Polypeptide und Fluorchinolone. Für Ampicillin lag das geometrische Mittel der Dosierung für Atemwegsinfektionen bei 26,4 mg/kg (910.000 Einzelgaben), für Darmerkrankungen bei 20,2 mg/kg (450.000 Einzelgaben) und bei sonstigen Erkrankungen bei 2,6 mg/kg KG (350.005 Einzelgaben).

Ferner wurde mittels einer Varianzanalyse für nicht normalverteilte Daten (Kruskal-Wallis-Test) auf der Grundlage der Belegzeilen überprüft, ob sich die Dosierung bestimmter Wirkstoffe bei unterschiedlicher Indikation und Applikation (parenteral, oral) unterscheidet.

4.1.4 Einsatz von Antiinfektiva pro Quartal

Wie Abbildung 8 darstellt wurden jahreszeitliche Schwankungen im Verbrauch antimikrobieller Wirkstoffe lediglich bei der Tierart Rind verzeichnet, bei der im Winter eindeutig der höchste Verbrauch zu verzeichnen war. Bei den Tierarten Schwein und Geflügel war dieser nahezu konstant. Ein leichter Anstieg wurde dabei im Herbst beim Geflügel festgestellt. Weitere Einflussfaktoren wie das Alter der Tiere, die Indikation und die Applikationsform blieben in der Abbildung unberücksichtigt. *Anhang A.7* stellt die Verbrauchsmengen für die einzelnen Tierarten in kg pro Quartal dar.

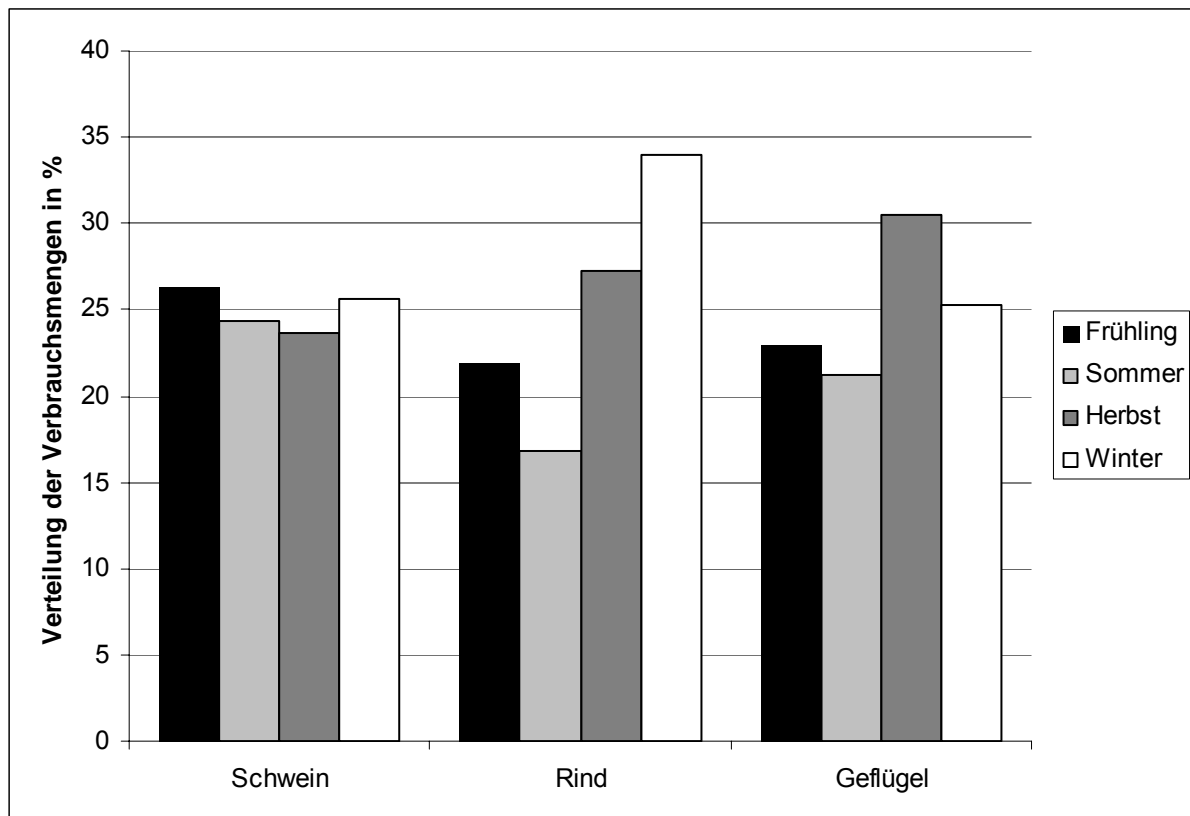


Abbildung 8: Verteilung der Verbrauchsmengen je Tierart und Saison

4.1.5 Einsatz von Antiinfektiva nach Applikationsart

Tabelle 27 zeigt ausschnittsweise die Verteilung nach den Applikationsarten parenteral und oral für die Tierarten Rind und Schwein. Dabei wurden entsprechende Applikationsarten in die Gruppen oral und parenteral zusammengefasst, während im folgenden Abschnitt detaillierter auf einzelne Applikationsformen eingegangen wird. *Anhang A.8* stellt darüber hinaus die Verteilung innerhalb dieser Gruppen, sowie die örtlichen Applikationsarten intrazisternal, intrauterin und lokal/ topisch für die Tierarten Rind, Schwein und Geflügel dar.

Beim Rind wurden 81,20 % der eingesetzten Gesamtmenge auf oralem Wege verabreicht und stellte damit die größte Gruppe der Applikationsformen dar. Die Gruppe der parenteralen Applikation machte einen Anteil von 10,62 % der eingesetzten Gesamtmenge aus, wovon 7,47 % der Verbrauchsmengen intramuskulär und 3,08 % intrazisternal appliziert wurden. Von der oral verabreichten Wirkstoffmenge (3272,784 kg) wurden Tetracycline mit einem Anteil von 53,09 %, Sulfonamide (inclusive TMPS) mit einem Anteil von 17,86 % angewandt. Auf β -Lactame fielen 11,64 %. Bei intramuskulärer Gabe fielen 47,98 % auf β -Lactame, 18,51 % auf Aminoglykoside und 8,79 % auf Fenicole. Sulfonamide (inclusive TMPS) lagen bei 6,21 %. Bei intrazisternaler Applikation kamen vor allem β -Lactame mit einem Anteil von

76,52 % zum Einsatz. Örtliche Applikationen (lokal, intrazisternal, intrauterin) stellten einen Anteil von insgesamt 7,8 % am Gesamtverbrauch.

Im Schweinebereich wurden 96,24 % der Gesamtmenge auf oralem Wege verabreicht. Aus der Gruppe parenteraler Applikationen wurden 1,4 % intramuskulär und 1,0 % per injectionem appliziert. Der Anteil der Tetracycline bei oraler Applikation war mit 55,81 % (16.985,452 kg) am höchsten. β -Lactame wurden zu 22,16 %, Sulfonamide (inklusive TMPs) zu 9,07 % eingesetzt. β -Lactame stellten bei parenteraler Gabe mit 40 % der Gesamtmenge die größte Fraktion.

Beim Geflügel wurden 99,34 % der Arzneimittel oral zugeführt.

Tabelle 27: Darstellung der Verbrauchsmengen in kg nach Applikationsart und Wirkstoffgruppen (Auswahl) – Rind und Schwein

		Rind				Schwein			
		Parenteral*	Oral**	Sonstige***	Gesamt	Parenteral*	Oral**	Sonstige***	Gesamt
Wirkstoffgruppe									
Makrolide	kg	19,457	78,766	0,240	98,462	44,893	1591,505	.	1636,398
	Zeilen-%	19,75	80	0,24	100	2,74	97,26	0,00	100
Beta-Lactame	kg	176,038	382,39	104,702	663,131	309,613	6958,101	7,623	7275,337
	Zeilen-%	26,55	57,66	15,79	100	4,26	95,64	0,11	100
Aminoglykoside	kg	70,389	33,543	16,015	119,949	119,206	133,0	0,079	252,285
	Zeilen-%	58,68	27,96	13,35	100	47,25	52,72	0,03	100
Fenicole	kg	28,342	.	.	28,342	28,088	1,230	.	29,318
	Zeilen-%	100	.	.	100	95,81	4,20	0,00	100
Tetracycline	kg	12,73	1738,078	188,711	1939,519	44,922	17084,507	26,358	17155,787
	Zeilen-%	066	89,61	9,73	100	0,26	99,59	0,15	100
Lincosamide	kg	7,34	2,008	9,573	18,921	27,92	270,456	.	298,376
	Zeilen-%	38,79	10,61	50,60	100	9,36	90,64	0,00	100

		Rind				Schwein.			
		Parenteral*	Oral**	Sonstige***	Gesamt	Parenteral*	Oral**	Sonstige***	Gesamt
Wirkstoffgruppe									
Polypeptide	kg	1,425	33,236	0,002	34,663	1,483	617,927	.	619,410
	Zeilen-%	4,11	95,88	0,01	100	0,24	99,76	0,00	100
Sulfonamide	kg	41,421	585,339	0,114	626,874	86,066	2772,524	.	2858,59
	Zeilen-%	6,61	93,37	0,02	100			0,00	100
TMPS****	kg	37,995	422,709	0,063	460,767	81,62	1074,478	.	1156,098
	Zeilen-%	8,25	91,74	0,01	100	7,06	92,94	0,00	100
Fluorchinolone	kg	18,912	0,508	0,017	19,437	22,112	0,122	0,007	22,241
	Zeilen-%	97,30	2,61	0,09	100	99,42	0,55	0,03	100
Cephalosporine	kg	13,71	.	6,812	20,522	8,135	.	0,005	8,140
	Zeilen-%	66,81	0,00	33,19	100	99,94	0,00	0,06	100
Pleuromutiline	kg	3,861	305,737	.	309,598
	Zeilen-%	1,25	98,75	0,00	100
Gesamt	kg	427,76	3276,578	326,249	4030,587	777,919	30809,587	34,073	31621,579
	Zeilen-%	10,61	81,29	8,09	100	2,46	97,43	0,11	100

* injektion, iv, im, sc ** oral, direkt oral, Tränke, Futter *** lokal/topisch, intrazisternal, intrauterin, keine Angabe **** Trimethoprim-Sulfonamidgruppe

Der Arzneimitteleinsatz je Applikationsart wurde zudem in Bezug auf die Therapiedosen der eingesetzten Wirkstoffe und deren Schwankungen (Anzahl, Dosis und Dosierung der Behandlungen) unter Einbezug der lokalen Behandlung (lokal, intrazisternal, intrauterin) dargestellt. Die angegebene Richtdosis, die vom Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig festgelegt wurden (*siehe 3.2.2 und 4.1.6*) beziehen sich dabei auf die parenterale bzw. orale Gabe, nicht jedoch auf lokale Behandlungen, da die Menge des Wirkstoffs nicht bezogen auf das Körpergewicht dosiert wird. Da für die Alters- bzw. Nutzungsklassen „*Schwein allgemein*“ und „*Pute*“ keine durchschnittlichen Körpergewichte zugrunde gelegt werden konnten (*siehe 3.1.2.2 und Tabelle 12*), fehlen diese Gruppen in folgender Darstellung. *Anhang A.9* gibt die durchschnittliche Anzahl und Dosierung der Anwendungen pro Applikationsform (parenteral und oral) bezogen auf die Wirkstoffgruppen und ihre zugehörigen Wirkstoffe wieder.

Beim Rind fanden hauptsächlich orale Antibiotika (77,71 % der Einzelgaben) Anwendung. Die Anteile parenteraler und lokaler Anwendungen lagen bei 15,53 % bzw. 6,67 % und damit höher als im Schweinesektor (*siehe unten*). Gerade die Gruppe lokal anwendbarer Antibiotika, die auch Euterinjektoren einschließt, spielt eine weitaus größere Rolle im Rinderbereich. In der Wirkstoffgruppe β -Lactame entfielen auf den Wirkstoff Amoxicillin 9.115 Einzelgaben mit parenteraler Applikation, die im geometr. Mittel mit 7,74 mg/kg KG dosiert waren. Die 125.050 Einzelgaben auf oralem Wege waren deutlich höher dosiert (25,54 mg/kg KG). In beiden Gruppen wurde die Richtdosis für die parenterale und orale Applikation (*siehe 4.1.6*) eingehalten, ebenso entsprachen die mittleren Dosierungen der übrigen Wirkstoffe bei parenteraler Gabe den Empfehlungen. Etwa die Hälfte der Einzelgaben der Cephalosporine wurde lokal angewandt.

Auch im Schweinebereich wurden vor allem orale Antibiotika eingesetzt (93,86 % der Einzelgaben). Lediglich in einigen Fällen, wie bei Cephalosporinen, Fenicolen oder Fluorchinolonen wurde dabei die parenterale Applikation vorgezogen. Dabei ist zu beachten, dass bei Cephalosporinen für den Nutztierbereich nur Formulierungen zur parenteralen Gabe zur Verfügung stehen und im Falle von Fluorchinolonen oral zu applizierende Präparate lediglich für Ferkel (bzw. Kälber) verfügbar sind.

Bei der oralen Gabe wurden fast alle Wirkstoffe höher dosiert als bei der parenteralen Applikation. Die mittleren Dosierungen der Wirkstoffe lagen dabei nicht immer innerhalb der empfohlenen Dosierungsspanne, so waren z.B. beim Schwein 35,9 % der Belegzeilen (11182) über- und 33 % unterdosiert (*siehe Tabelle 30*).

Von wenigen Ausnahmen von Einzelgaben abgesehen, wurden beim Geflügel ausschließlich orale Arzneimittel angewendet.

4.1.6 Vergleich der Richtdosierung (mg/kg) mit angewendeter Dosierung

Die kontinuierliche pharmakoepidemiologische Verbrauchsmengenerfassung und Beobachtung der angewendeten Dosierung antimikrobiell wirksamer Arzneimittel kann bei stetig steigender Dosierung über einen längeren Zeitraum Hinweis auf die Entstehung von Resistenzen geben. Zur Beobachtung können ferner die empfohlenen Richtdosierungen anhand der Fachinformation der Zulassungsinhaber bei Änderungen zugelassener Dosierungen in das System integriert werden. Zusammen mit den von Tierärzten vorgenommenen Dosisanpassungen können diese Daten in Kombination mit Resistenzdaten Aufschluss über die Entwicklung einer Resistenz gegenüber einem antibiotischen Wirkstoff liefern. VetCAB ermöglicht sowohl die Mengenerfassung für landwirtschaftliche Nutztiere und Nutzungszwecke, als auch die tatsächliche Anwendungsdosierung, womit sich in Verbindung mit Resistenzdaten ein wissenschaftlich begründeter Zusammenhang zwischen Antibiotikaverbrauch und Resistenzentwicklung herstellen lässt.

Die Berechnung von Unter- und Überdosierungen (zur Definition der Richtdosis *siehe* 3.2.2) kann nur bei systemisch applizierten Antibiotika (parenteral und oral) erfolgen, weshalb lokale Anwendungen für die Analyse strikt ausgeschlossen wurden. Die anhand der Dosierungsangaben der Fachinformationen der Zulassungsinhaber von Arzneimitteln, nach der Lehrmeinung des Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig (Prof. Ungemach) sowie anhand der üblicherweise in der Therapiefreiheit des Tierarztes vorkommenden Dosierungsabweichungen wurden als Richtdosis in mg/kg KG (Tagesdosis) für die einzelnen Tierarten festgelegt und mit einer Sicherheitsspanne im Bereich von 0,7 – 1,3 der Richtdosen versehen. Somit wurden für jeden oral und parenteral applizierbaren Wirkstoff Dosierungsempfehlungen (Richtdosis) festgelegt. Die empfohlene Dosierung (*siehe* 3.2.2) ist auf Präparate anwendbar, die nur einen Wirkstoff enthalten (Monopräparat), da die Kombination von Wirkstoffen, je nach Wirkweise und Angriffspunkt derselben, in einer anderen Dosierung Anwendung finden können als dies bei der Applikation des gleichen Wirkstoffs in einem Monopräparat der Fall wäre

Beim Schwein waren 65,2% der verordneten Arzneimittelanwendungen (Zahl der Belegzeilen) Monopräparate, während 19,2% Präparate mit zwei Wirkstoffen und 15,6% solche mit drei Wirkstoffen waren. Bestimmte Wirkstoffe kamen nur in Präparaten mit zwei oder drei Wirkstoffen zum Einsatz, was jedoch auch auf die Verfügbarkeit von Arzneimitteln auf dem Markt zurückzuführen ist. Makrolide und Cephalosporine waren ausschließlich als Monopräparate im Einsatz, während β -Lactame sowohl in Mono- als auch in Kombipräparaten eingesetzt wurden (Tabelle 10). Beim Rind waren nur 54,0% der Belegzeilen Monopräparate, während beim Geflügel bei 92,9% der Anwendungen auf Monopräparate zurückgegriffen wurde, und kein einziges Kombipräparat drei Wirkstoffe enthielt.

Zur Bewertung der Unter- und Überdosierung bzw. Einhaltung der Richtdosen ist somit die Applikationsform auf Grund der verschiedenen Dosierungsempfehlungen für die parenterale bzw. orale Gabe miteinzubeziehen. *Anhang A.9* zeigt ferner die Anzahl der Einzelgaben, das geometrische Mittel der Dosierung für eine Auswahl parenteral und oral angewandter Wirkstoffe für die Tierarten Rind und Schwein. Der Anteil der korrekt, unter- sowie überdosierten Einzelgaben wurde getrennt nach Tierart und nach Applikationsform (parenteral und oral), sowie nach Wirkstoffgruppen mittels Chi-Quadrat-Test für empfohlene Dosierungen überprüft. Die p-Werte lagen sowohl im Rinder- als auch Schweinebereich bei allen durchgeführten Tests unter 0,001 und können somit als signifikant angesehen werden. Tabelle 28 zeigt die Verteilungen beim Schwein und Rind für alle gültigen Datensätze unabhängig der Applikation. Tabelle 29 und Tabelle 30 zeigen darüber hinaus die Anzahl und Anteil von Belegzeilen pro Wirkstoffgruppe für die Tierarten Rind und Schwein nach Applikationsform (parenteral, oral), die „Unter“, „Innerhalb“ und „Über“ der jeweiligen Dosierungsempfehlung liegen. Demnach lagen im Chi-Quadrat-Test beim Rind bei einer Stichprobengröße von insgesamt 18711 Datensätzen 23,10 % unter der Richtdosis, 36,13 % über der Richtdosis und 44,77 % innerhalb der empfohlenen Dosierung. Für die parenterale (17124 Belegzeilen) bzw. orale Anwendung (1587) ergab sich eine Verteilung der Belegzeilen von 22,63 % bzw. 28,17 % auf „Unterhalb“, 34,80 % bzw. 50,41 % auf „Über“ und 42,57 % bzw. 21,42 % auf „Innerhalb“ der festgelegten Richtdosen. Größere Unterschiede wurden lediglich bei der oralen Gabe von Makroliden (20 % „Innerhalb“ der Richtdosis), β -Lactamen (30,32 % „Innerhalb“ der Richtdosis), Fluorchinolonen (11,36 % „Innerhalb“ der Richtdosis) und Cephalosporinen (0 % „Innerhalb“ der Richtdosis) verzeichnet, wobei hier die Summe der Einzelgaben, die in die Berechnung miteinbezogen werden konnten verhältnismäßig gering war und im Falle von Cephalosporinen lediglich eins betrug.

Im Schweinesektor lagen insgesamt 23,73 % unterhalb der empfohlenen Dosierung, 47,31 % darüber, 28,95 % lagen innerhalb der Dosierungsempfehlung. Der Stichprobenumfang betrug bei der Tierart Schwein 25495 Datensätze. Ferner entfielen bei der parenteralen bzw. oralen Applikation bei einem Stichprobenumfang von 14313 bzw. 11182 Datensätzen, 16,50 % bzw. 33 % auf „Unter“, 56,24 % bzw. 35,89 % auf „Über“ und 27,27 % bzw. 31,11 % auf „Innerhalb“ der empfohlenen Dosierung. Für die Einhaltung der empfohlenen Dosierungen nach Wirkstoffgruppen unabhängig der Anwendungsart lag bei Makroliden ein Anteil von 31,29 %, bei β -Lactamen ein Anteil von 24,52 %, bei Tetracyclinen ein Anteil von 30,26 %, sowie bei Fluorchinolonen ein Anteil von 36,23 % „Innerhalb“ der Richtdosis. Bezüglich der parenteralen bzw. oralen Applikation lag der Anteil außer der von Tetracyclinen (16,39 % bzw. 35,45 %) ähnlich dem der oben genannten Anteile.

Tabelle 28: Chi-Quadrat-Test: Einhaltung der Richtdosen nach Tierart

Haeufigkeit Spaltenprozent	tierart		Summe
	Schwein	Rind	
Unter Richtdosis	6051 23.73	4322 23.10	10373
Richtdosis	7382 28.95	7629 40.77	15011
Über Richtdosis	12062 47.31	6760 36.13	18822
Summe	25495	18711	44206
Statistik	Freiheits- grade	Wert	Wahr. scheinl.
Chi-Quadrat	2	762.6538	<.0001

Tabelle 29: Unter- und Überdosierungen pro Wirkstoffgruppe beim Rind - nur Monopräparate bei parenteraler bzw. oraler Applikation

Wirkstoffgruppe	Applikationsform	Unter Richtdosis		Richtdosis		Über Richtdosis		Gesamt	
		Anzahl Belegzeilen	Zeilen-%	Anzahl Belegzeilen	Zeilen-%	Anzahl Belegzeilen	Zeilen-%	Anzahl Belegzeilen	Zeilen-%
Makrolide	parenteral	392	22,4	817	46,6	543	31,0	1752	100,0
	oral	2	8,0	5	20,0	18	72,0	25	100,0
Beta-Lactame	parenteral	669	17,3	1819	46,9	1388	35,8	3876	100,0
	oral	137	36,4	114	30,3	125	33,2	376	100,0
Aminoglykoside	parenteral	410	48,9	309	36,8	120	14,3	839	100,0
	oral	18	34,6	19	36,5	15	28,8	52	100,0
Fenicole	parenteral	420	50,5	243	29,2	168	20,2	831	100,0
Tetracycline	parenteral	252	37,7	87	13,0	329	49,3	668	100,0
	oral	155	18,5	136	16,2	548	65,3	839	100,0
Lincosamide	parenteral	13	100,0	13	100,0
	oral	13	100,0	13	100,0
Polypeptide	parenteral	48	23,0	56	26,8	105	50,2	209	100,0
	oral	10	8,5	43	36,4	65	55,1	118	100,0
Sulfonamide	parenteral	.	.	3	100,0	.	.	3	100,0
	oral	11	35,5	8	25,8	12	38,7	31	100,0
Fluochinolone	parenteral	907	20,2	1748	38,9	1842	41,0	4497	100,0
	oral	114	86,4	15	11,4	3	2,3	132	100,0
Cephalosporine	parenteral	777	17,5	2207	49,8	1452	32,7	4436	100,0
	oral	1	100,0	1	100,0
Gesamt	parenteral	3875	22,6	7289	42,6	5960	34,8	17124	100,0
	oral	447	28,2	340	21,4	800	50,4	1587	100,0

Tabelle 30: Unter- und Überdosierungen pro Wirkstoffgruppe beim Schwein - nur Monopräparate bei parenteraler bzw. oraler Applikation

Wirkstoffgruppe	Applikationsform	Unter Richtdosis		Richtdosis		Über Richtdosis		Gesamt	
		Anzahl Belegzeilen	Zeilen-%	Anzahl Belegzeilen	Zeilen-%	Anzahl Belegzeilen	Zeilen-%	Anzahl Belegzeilen	Zeilen-%
Makrolide	parenteral	258	19,1	451	33,3	645	47,6	1354	100,0
	oral	668	50,3	388	29,2	271	20,4	1327	100,0
Beta-Lactame	parenteral	582	11,9	1091	22,2	3234	65,9	4907	100,0
	oral	942	31,7	840	28,3	1187	40,0	2969	100,0
Aminoglykoside	parenteral	140	40,3	94	27,1	113	32,6	347	100,0
	oral	73	22,7	67	20,9	181	56,4	321	100,0
Fenicole	parenteral	62	8,4	269	36,4	408	55,2	739	100,0
	oral	2	100,0	2	100,0
Tetracycline	parenteral	210	15,0	230	16,4	963	68,6	1403	100,0
	oral	1112	29,6	1330	35,4	1310	34,9	3752	100,0
Lincosamide	parenteral	65	16,8	75	19,4	246	63,7	386	100,0
	oral	80	28,5	108	38,4	93	33,1	281	100,0
Polypeptide	parenteral	8	30,8	6	23,1	12	46,2	26	100,0
	oral	400	23,1	461	26,6	872	50,3	1733	100,0

Wirkstoffgruppe	Applikationsform	Unter Richtdosis		Richtdosis		Über Richtdosis		Gesamt	
		Anzahl Belegzeilen	Zeilen-%	Anzahl Belegzeilen	Zeilen-%	Anzahl Belegzeilen	Zeilen-%	Anzahl Belegzeilen	Zeilen-%
Sulfonamide	parenteral	3	37,5	5	62,5	.	.	8	100,0
	oral	59	35,5	88	53,0	19	11,4	166	100,0
Fluochinolone	parenteral	518	15,4	1235	36,7	1611	47,9	3364	100,0
	oral	84	59,6	35	24,8	22	15,6	141	100,0
Cephalosporine	parenteral	404	25,9	365	23,4	790	50,7	1559	100,0
Pleuromutiline	parenteral	111	50,5	82	37,3	27	12,3	220	100,0
	oral	272	55,5	162	33,1	56	11,4	490	100,0
Gesamt	parenteral	2361	16,5	3903	27,3	8049	56,2	14313	100,0
	oral	3690	33,0	3479	31,1	4013	35,9	11182	100,0

5 Diskussion

Die Etablierung eines Verbrauchsmengenmonitorings von antimikrobiell wirksamen Substanzen ist als ein wichtiger Baustein für die Beurteilung von Antibiotikaresistenzen anzusehen. So stellt die Einsatzmenge von Antiinfektiva neben den bereits bestehenden wirkstoffspezifischen Resistenzmonitoringstudien (*siehe* 2.3) mit festgelegtem Stichprobenplan einen wichtigen Bestandteil bei der Beurteilung epidemiologischer Zusammenhänge über den Stand, die Entwicklung und die Ausbreitung bakterieller Resistenzen, sowie das Aufzeigen regionaler Resistenzunterschiede dar.

Mögliche Zusammenhänge zwischen Antibiotikaeinsatzmenge und der Entwicklung bzw. der Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen können auf der Basis der Erhebung von Verbrauchsmengen in Verbindung mit epidemiologischen Angaben aufgezeigt werden. Aussagen zu Verbrauchsmengen sind daher entscheidend für die Beurteilung, ob durch den Einsatz von Antibiotika das Risiko einer Resistenzbildung erhöht wird, und könnten es erlauben Resistenzmuster für Deutschland abzuleiten (HELMUTH und HENSEL 2006). Aussagen zu Verbrauchsmengen werden indes aus vielen Richtungen gefordert (Gesetzgeber, Humanmediziner, Expertenmeinung). So wird in der Deutschen Antibiotika-Resistenzstrategie (DART) neben der Erfassung der Antibiotika-Abgabemenge auch eine sachgerechte Beurteilung der Daten über die Antibiotikaaanwendung bei Lebensmittel liefernden Tieren, die Art der Nutztierbestände, die Bestandsstrukturen und die Infektionssituation gefordert (BMG 2008). In der Gesamtbetrachtung des Phänomens Antibiotikaresistenz ist der Einbezug von Verbrauchsmengen daher unabdingbar.

Ziel des Projektes VetCAb (Veterinary Consumption of Antibiotics) war die Entwicklung einer Methode zur Erfassung von Verbrauchsmengen von Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren als Grundlage für den Vergleich von Daten aus Resistenzmonitoringprogrammen anderer Länder, wobei der Fokus auf der Machbarkeit zur Etablierung der Methode zur Erfassung von Verbrauchsmengen sowie der Systementwicklung lag, welche u.a. kontinuierliche, tagesaktuelle Abfragen (online abrufbar) ermöglichen würde. Die Möglichkeiten der Datenerhebung aus gesetzlich vorgeschriebenen und mindestens fünf Jahre aufzubewahrenden Nachweisen (Tierärztlicher Anwendungs- und Abgabebeleg, Bestandsbuch) auf der Ebene „Tierarzt“, als auch auf der Ebene „landwirtschaftlicher Betrieb“ sollten in diesem Projekt aufgezeigt werden. Im Rahmen des Projektes VetCAb konnten 24 tierärztliche Praxen aus fünf Landkreisen Niedersachsens (Cloppenburg, Diepolz, Emsland, Nienburg, Vechta), sowie 66 landwirtschaftliche Betriebe im Landkreis Kleve (Nordrhein-Westfalen) zur freiwilligen Teilnahme gewonnen werden, die den Zugang zu den Anwendungs- und Abgabebelegen bzw. den Bestandsbüchern für den Untersuchungszeitraum eines Jahres (01. September 2006 – 31. August 2007) gewährten. Somit handelt es sich bei dem Projekt um keine repräsentative

Studie für ganz Deutschland, bietet aber die Möglichkeit zur Ausdehnung in ein repräsentatives Studiendesign. Die Verbrauchsmengen der Machbarkeitsstudie sind nur für die teilnehmenden Praxen und Betriebe repräsentativ.

5.1 Datenauswertung (Qualität der Daten / Robustheit der Daten)

Die Qualität der gewonnenen Daten für den Untersuchungszeitraum eines Jahres kann insgesamt als gut bezeichnet werden, da lediglich 4,18 % der 74.427 Datensätze (*siehe* Tabelle 20) von der Auswertung ausgeschlossen, und nur 15 Belegzeilen im Anschluss an die Dateneingabe als nicht plausibel eingestuft werden mussten (*siehe* 3.2.4). Andere Unplausibilitäten wurden bereits bei der Eingabe durch Vollständigkeitskontrolle und Plausibilitätschecks erkannt und entsprechend gekennzeichnet (*siehe* 3.1.2.2 und 3.2.2). Da die in §13 TÄHAV verankerte Nachweis- und Dokumentationspflicht über die Anwendung, Abgabe und den Verbleib von Arzneimitteln bei Tieren, die der Gewinnung von Lebensmitteln dienen (*siehe* 2.4.3.2 und 3.1.1.1), der gesetzlichen Anforderung in hohem Maße entspricht, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass die darauf dokumentierten Verbrauchsmengen die Wirklichkeit widerspiegeln. Eine Überprüfung der Verlässlichkeit von Angaben zu Tierzahl, Tierart oder Identifikation war dagegen nicht möglich. Da weder das Alter bzw. Altersgruppen noch das Gewicht der behandelten Tiere auf dem AuA angegeben wird, ist die Frage nach der Exaktheit der Plausibilitätsprüfung der eingesetzten Dosierung der Wirkstoffe bezogen auf Altersgruppen nicht mit Sicherheit zu beantworten. Jedoch erscheint die Tatsache der definierten Pauschalgewichte (*siehe* 3.1.2.2, Tabelle 12) der behandelten Tiere (nach Nutzungsrichtung) hinsichtlich der Dokumentation und Bewertung des Verlaufs eines Dosierungsverhaltens nicht von Nachteil. Auf die Festlegung dieser Pauschalgewichte nahmen vor allem therapieintensive Zeiträume maßgeblich Einfluss. Somit ist bei der Untersuchung der Einhaltung von Dosierungsempfehlungen das Festlegungskriterium der geschätzten Tiergewichte zu berücksichtigen. Ferner ist bei Beobachtung erhobener Daten über Jahre eine einheitliche Bewertung ohne Nachteil möglich. Eine Richtdosis (Dosierungsempfehlung) wurde für die Applikationsarten „parenteral“ und „oral“ anhand der Dosierungsangaben der Fachinformationen der Zulassungsinhaber von Arzneimitteln, nach der Lehrmeinung des Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig (Prof. Ungemach) und an die üblicherweise in der Therapiefreiheit des Tierarztes vorkommenden Dosierungsabweichungen für die einzelnen Tierarten festgelegt und deshalb mit einer Spanne im Bereich zwischen 70 und 130 % der Richtdosis (Tagesdosis) versehen. Diese festgelegte Richtdosis in mg/kg KG pro Tag wurde für alle parenteral und oral applizierbaren Wirkstoffe und die Tierarten Rind, Schwein und Geflügel festgelegt. Auch wenn die geschätzten Körpergewichte im Einzelfall zu einer Fehlbeurteilung der

Dosierung führten, erlaubt diese Einteilung eine Bewertung von Unterschieden zwischen Regionen und von Veränderungen zwischen Zeiträumen.

5.2 Einsatz von Antiinfektiva

Bei den über das Veterinärpanel der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK) errechneten Verbrauchsmengenschätzungen des Bundesverbandes für Tiergesundheit für die Jahre 2003 und 2005 (SCHNEIDERREIT 2006, 2008) bildeten ebenfalls die Tetracycline (*siehe* 2.3.1) die am häufigsten eingesetzte Wirkstoffgruppe mit 53,23 % (385,5 Tonnen im Jahr 2003) bzw. 44,62 % (350,0 Tonnen im Jahr 2005). β -Lactame bildeten mit 21,43 % (155,2 Tonnen im Jahr 2003) und 25,40 % (199,2 Tonnen im Jahr 2005) die zweitgrößte Gruppe. Im Projekt wurde für Tetracycline ein prozentualer Anteil von 51,34 %, für β -Lactame ein Anteil von 23,55 % am Gesamtverbrauch ermittelt (*siehe* 4.1.2). Obwohl es sich bei dem Projekt um keine repräsentative Studie für ganz Deutschland handelt, sind die Verbrauchsmengen der Machbarkeitsstudie mit den Zahlen dieser Schätzung vergleichbar. Auch andere Autoren (UNGEMACH *et al.* 2006, BARLAGE 2007, KRESKEN *et al.* 2008) greifen auf diese Schätzungen zurück und geben die Häufigkeit der Anwendungen ähnlich den im Projekt VetCAb errechneten Verbrauchsmengen an. Das entwickelte Erfassungssystem des Projekts bietet darüber hinaus die Möglichkeit auch die Aufteilung der Verbrauchsmengen des freien Wirkstoffs getrennt nach Tierarten und Alters- bzw. Nutzungsrichtung, der Indikation sowie nach Art der Anwendung bei landwirtschaftlichen Nutztieren darzustellen und hebt sich somit grundlegend von den bisher durchgeführten Schätzungen ab. Wie Tabelle 10 zeigt, ist es unmöglich nur mit Kenntnis des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffgruppe auf die in die Tierart eingebrachte Verbrauchsmenge zu schließen, da eine Vielzahl von Wirkstoffen für mehrere Tierarten Zulassungen finden. Auch über den Präparatenamen allein ist eine Berechnung des freien Wirkstoffs getrennt nach Tierarten nicht möglich.

Ferner führten Schätzungen des Verkaufsvolumens von Antibiotika in der EU und der Schweiz, die von der Fédération Européenne de la Santé Animale (FEDESA) für die Jahre 1997 und 1999 veröffentlicht wurden (*siehe* 2.3), zu dem Ergebnis, dass Tetracycline mit 66 % den größten Teil der eingesetzten Wirkstoffe ausmachten. Makrolide waren mit 12 %, Penicilline mit 9 %, die übrigen Wirkstoffgruppen mit 12 % beteiligt (SCHWARZ und WERCKENTHIN 2001, KÜHNE und MITZSCHERLING 2004, UNGEMACH *et al.* 2006). Dabei beinhalten diese Schätzungen der FEDESA auch den Antibiotikaverbrauch von Haus-, Begleittieren, Pferden u.a., was beim Vergleich mit den zu erwarteten Lebendtierkörpergewichten bei Schlachttieren, wie sie über EUROSTAT ermittelt werden bezüglich der Beurteilung von Resistenzentwicklungen Berücksichtigung finden muss (ANONYMUS 1999). Auch Broll *et al.* (2002, 2004) kommen in einer Untersuchung zum Einsatz von Fütterungsarznei-

mitteln in Schleswig-Holstein im Jahr 1998 zum Ergebnis, dass Tetracycline rund zwei Drittel der erfassten Verordnungen ausmachen und decken sich somit mit den Ergebnissen von RASSOW und SCHAPER (1996) über den Einsatz von Fütterungsarzneimitteln in Schweine- und Geflügelbeständen in der Region Weser-Ems.

5.3 Einsatz von Antibiotika und Resistenzsituation in verschiedenen Anwendungsgebieten

Wie UNGEMACH (1999b) schon anmerkt, ist der sehr hohe Verbrauch an Tetracyclinen trotz ihrer ungünstigen Resistenzsituation vor allem im Schweine- und Geflügelbereich bemerkenswert. Dabei ist heute bei den meisten veterinärmedizinisch relevanten Erregern mit mehr als 80 % Resistenzen zu rechnen. So lässt der hohe Verbrauch Bedenken über einen sorgfältigen Einsatz von Tetracyclinen aufkommen und legt die Vermutung nahe, dass eine Indikationsstellung auf Basis einer mikrobiologischen Diagnose fehlen könnte, eine Leistungsförderung in Form eines prophylaktischen Einsatzes verschleiert oder durch Dosissteigerungen Resistenzen überwunden werden sollen. Der im Projekt ermittelte Verbrauch von Tetracyclinen lag dabei für die Tierarten Rind bzw. Schwein bei 48,12 % bzw. 54,25 % und zeigt die hohe Beteiligung von Tetracyclinen bei der Behandlung von Nutztieren auf. Eine Dosissteigerung (Wert über der Richtdosis mit Sicherheitsspanne) war für Tetracycline beim Rind bzw. Schwein für Monopräparate bei parenteraler Applikation mit rund 50 % bzw. fast 70 %, bei oraler Gabe mit ca. 65 % bzw. rund 35 % zu verzeichnen, was die Hypothese der Dosissteigerung zur Überwindung von Resistenzen stützen könnte. Ferner geben KRESKEN et al. (2008) in GERMAP 2008 einen Überblick von Resistenzrends in der Veterinärmedizin und differenzieren für die Auswertung die Untersuchungsergebnisse, die aus dem GERM-Vet Monitoringprogramm (seit 2001) bzw. aus einer komplementären BfT-GermVet Monitoring Studie entstammen, getrennt nach Tierarten, Bakterienspezies und betroffenem Organsystem. Die ermittelten Resistenzraten für Tetracycline bei Krankheitserreger des Respirationstraktes lagen beim Rind bei ca. 20 % für *Mannheimia haemolytica* bzw. zwischen 6 - 11 % für *Pasteurella multocida*. Beim Schwein lagen die ermittelten Resistenzraten für Tetracycline zwischen 4 – 10 %. Dabei wurden für die im Projekt ermittelten Daten 53,26 % bzw. 63,79 % der Atemwegserkrankungen beim Rind bzw. beim Schwein mit Tetracyclinen behandelt. Bei Verdacht auf Enzootische Pneumonie (*Pasteurella multocida*, *Mycoplasma hyopneumoniae*) beim Schwein finden gerne Tetracycline wie Chlortetracyclinhydrochlorid (60 mg/kg KGW) für 10 Tage Einsatz (HENNING-PAUKA und WALDMANN 2010).

Hinsichtlich durch *Staphylococcus aureus* verursachte Mastitiden beim Rind konnten ferner Resistenzen gegenüber Ampicillin und Penicillin G von ca. 19 % ermittelt werden (KRESKEN et al. 2008). Koagulasenegative Staphylokokken (KNS) zeigten im Vergleich klinischer und

subklinischer Mastitiden Unterschiede im Resistenzverhalten. So zeigten sich Resistenzunterschiede gegenüber Ampicillin (30 % bei klinischen Mastitiden, 18 % bei subklinischen Mastitiden), sowie deutliche Unterschiede in den Anteilen Oxacillin-resistenter Stämme und dadurch auch gegenüber β -Lactamantibiotika von 30 % bzw. 1 %. Bei *Streptococcus uberis*-Mastitiden zeigten sich hohe Resistenzraten von ca. 20 – 70 % gegenüber Erythromycin, Gentamicin, Penicillin G und Pirlimycin. Eutererkrankungen wurden im Erhebungszeitraum in 70,55 % der Fälle mit β -Lactamen behandelt, 9,77 % fielen auf Aminoglykoside, 3,48 % auf Fluorchinolone. Der häufige Einsatz der β -Lactam-Antiinfektiva legt die Vermutung nahe, dass ein enger Zusammenhang mit den beschriebenen Resistenzen besteht.

Bei der Ermittlung von Resistenzdaten von *Salmonella-enterica*-subsp.-*enterica* bzw. *Escherichia coli*-Isolaten mit der Indikationsangabe „Enteritis“ beim Kalb wurden durch KRESKEN et al. (2008) die meisten Resistenzen gegenüber Tetracyclin (37,6 % bzw. 67,1 %) und Ampicillin (35,9 % bzw. 72,1 %) ermittelt. Auch wurden bei *E. coli* für die anderen getesteten Wirkstoffe hohe Resistenzraten (28 – 53 %) festgestellt. Beim Schwein lagen diese dabei leicht unter den Werten der bei Kälbern ermittelten Resistenzraten. Für *Salmonella enterica* subsp. *enterica* bei Schweinen konnten Resistenzraten für Tetracyclin (70 %), Ampicillin (63 %) und Doxycyclin (56 %) beobachtet werden. Für Trimethoprim/Sulfamethoxanol lagen die Resistenzhäufigkeiten zwischen 10 % und 20 % (KRESKEN et al. 2008). Bei Darmerkrankungen beim Rind kamen im Projekt häufig Sulfonamide inklusive TMPS, Polypeptide und Aminoglykoside zum Einsatz, wohingegen bei Schwein verschiedene Wirkstoffgruppen angewendet wurden. B-Lactame machten hierbei mit 32,31 % den größten Teil aus.

Wie WENDT (2008) feststellt, werden im Schweinebereich im Rahmen von Bestandserkrankungen am häufigsten respiratorische Erkrankungen sowie Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes therapiert, was sich mit den Ergebnissen dieser Arbeit deckt (siehe 4.1.3), wobei die Behandlungsschwerpunkte in der Regel zum Absatzzeitpunkt von Ferkeln sowie zu Beginn der Vormast stattfinden. Etwa 90 % der Verabreichungen finden für die Gewichtsklassen unter 60 kg KG statt. PAUKA und WALDMANN (2010) nennen bei Mastschweinen in erster Linie die Therapie von Atemwegserkrankungen wie Sekundärinfektionen bei PRRS-, Influenza- oder Circovirusinfektionen, enzootische Pneumonie, Actinobacillus-Pleuropneumonie, Erkrankungen durch *Hämophilus parasuis* oder *Streptococcus suis*. An zweiter Stelle benennen HENNING-PAUKA u. WALDMANN (2010) Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, wie z.B. die Porcine Intestinale Adenomatose, Schweinedysenterie oder E.-coli-Enteritis.

Für *Escherichia coli* als häufigsten Erreger von Infektionen des porcinen Urogenitaltraktes und des MMA-Komplexes traten bei den getesteten Isolaten Resistenzen gegenüber Sulfamethoxazol (59 %), Tetracyclin (54 %), Trimethoprim/Sulfamethoxazol (41 %) und Ampicillin (38 %) auf (KRESKEN et al. 2008). Dabei werden zur Therapie von Harnwegsinfektionen bei der Sau häufig oral anzuwendende Arzneimittel wie Trimethoprim-Sulfadimethoxin über 10

Tage appliziert (HENNING-PAUKA und WALDMANN 2010). Ferner waren als Verursacher von Infektionen des Urogenitaltraktes sowie des MMA-Komplexes beim Schwein nahezu alle getesteten β -hämolisierenden Streptokokken-Stämme (93 %) tetracyclinresistent. Resistenz gegenüber Gentamicin oder Erythromycin lag bei ca. 35 %, gegenüber Sulfonamiden bei etwa 20 %. Bei koagulasepositiven *Staphylococcus aureus* und der koagulasevariablen *Staphylococcus hyicus* wurden die höchsten Resistenzraten für Penicillin G und Ampicillin (bei ca. 61 %) und Tetracyclin (13 %) ermittelt (KRESKEN *et al.* 2008). Im Projekt fiel für die Indikation Reproduktionskrankheiten der Antibiotikaeinsatz vor allem auf Sulfonamide (32,34 %), β -Lactame (24,31 %) und Tetracycline (14,84 %). Bei Eutererkrankungen entfielen 91,27 % auf β -Lactame.

Für die Indikationen Infektionen des Nervensystems und des Bewegungsapparates beim Schwein verursacht durch *Streptococcus suis* konnten Resistenzraten von 78 % bzw. 70 % für Sulfamethoxazol bzw. Tetracyclin ermittelt werden. Eine Resistenz gegen Erythromycin und Gentamicin lag bei 26 % bzw. 17 % der Stämme vor (KRESKEN *et al.* 2008).

Da der Geflügelanteil der 24 teilnehmenden Praxen sehr gering war, sind die beobachteten Gesamtmengen der Wirkstoffgruppen in diesem Nutztierbereich als vorsichtig zu bewerten und werden an dieser Stelle nicht näher diskutiert.

5.4 Einsatz nach Quartal

Als Untersuchungszeitraum wurde der Zeitraum eines Jahres gewählt, um neben dem Jahresverbrauch antimikrobieller Substanzen, auch jahreszeitliche Schwankungen im Verordnungsverhalten aufzuzeigen, was sich im Kruskal-Wallis-Test für die Abgabemenge eines Wirkstoffs für jede der Tierarten in etwa der Hälfte der Tests signifikant darstellen ließ, nicht aber auf das Dosierungsverhalten zutraf. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass hierbei Einflussfaktoren wie das Tieralter, die Indikation oder die Applikationsform unberücksichtigt blieben. Saisonale Schwankungen der Gesamtmenge eingesetzter Arzneimittel und eine Zunahme des Arzneimiteleinsatzes ließen sich vorwiegend im Rinderbereich für die Behandlungszeiträume Herbst / Winter feststellen, wohingegen beim Schwein keine nennenswerten saisonale Spitzen zu verzeichnen waren, was auch mit konstanten jahreszeitlich unabhängigen stallklimatischen Bedingungen der Schweinehaltung erklärbar ist.

5.5 Anwendung nach Applikationsart

Die Anwendung von Fütterungsarzneimitteln ist u.a. auf Grund der Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG und der daraus resultierenden flächendeckenden Minderversorgung durch

zugelassene Betriebe, ökonomischen Gründen wie Angleich der Mehrwertsteuer seit 2001 von 7 % auf 14 %, zusätzlichen Einmischkosten oder der Praktikabilität des Einsatzes (schnelle Medikamentenumstellung, Ausbleiben des Futterwechsels, bessere Anpassung der Wirkstoffkonzentration und Dauer der Behandlung etc.) (WENDT 2008, 2010), sowie weiteren arzneimittelrechtlichen Vorschriften (BUETTNER-PETER 2008) für die Herstellung und Abgabe seit Anfang 2002 (BLEYL und KLEMANN 2008) rückläufig, während oral applizierbare Fertigarzneimittel in verstärktem Maße auch zur Bestandsbehandlung zur Anwendung kommen, obgleich diese Arzneimittel nur für die Therapie von Einzeltieren oder kleinen Tiergruppen zugelassen und Pulver zur oralen Anwendung im Rahmen des Zulassungsverfahrens nicht auf ihre Eigenschaft zur Herstellung einer homogenen Mischung mit Futtermitteln geprüft oder garantiert sind (BLEYL und KLEMANN 2008, BUETTNER-PETER 2008). Die Medikation von Tiergruppen oder des ganzen Bestandes erfolgt somit in der Regel mit oral anzuwendenden Fertigarzneimitteln über das Futter oder das Trinkwasser und ermöglicht das unmittelbare tierärztliche Eingreifen ohne Zeitverzug, ist tierschonend und wirtschaftlich (HENNING-PAUKA und WALDMANN 2010). Der Anteil oral applizierter Antiinfektiva lag im Projekt beim Rind bei 81,20 %, beim Schwein bei 96,24 % der eingesetzten Gesamtmenge (siehe 4.1.5).

Der Einsatz von oralen AB ist vor allem auf Grund der meist praktizierten Gruppenbehandlungen mit zum Teil abweichenden Tiergewichten, unterschiedlicher Physis und Ungenauigkeiten von Dosiersystemen nur schwer individuell steuerbar, wie eine Untersuchung von BLEYL und KLEMANN (2008) zur Wirksamkeit von verschiedenen Dosierern hinsichtlich Homogenität und Gehalt von zudosierten Arzneimittelwirkstoffen in drei Schweineanlagen in Brandenburg belegen. Bei zwei der Betriebe lag dabei der Durchschnittsgehalt der untersuchten Futterproben aus verschiedenen Futterautomaten bei 79,1 % der Proben deutlich unter dem Sollwert von 500 µg/g Futter und war damit unterdosiert. Bezüglich der Homogenität konnten Abweichungen von 55 und 147,8 % vom Mittelwert festgestellt werden und bestätigen, dass die Dosiersysteme sehr unterschiedlich hinsichtlich Homogenität und Gehalt von zudosierten Arzneimittelwirkstoffen zu beurteilen sind (BLEYL und KLEMANN 2008, BLEYL 2010). Somit birgt diese Applikationsform ein erhöhtes Risiko der Resistenzselektion in sich, da hierbei eine Vielzahl von Tieren den besonders resistenzselektierenden Faktoren einer Langzeitexposition von häufig nicht ausreichenden Wirkstoffkonzentrationen ausgesetzt ist (UNGEMACH 1999b). Ferner kann die Wirksamkeit der AM-Anwendung wie oben ausgeführt beeinträchtigt werden, was das Risiko unerwünschter Wirkungen (Überdosierungen, Inkompatibilitäten, Verschleppung) oder uneffizienter Wirkstoffspiegel mit daraus resultierender Resistenzproblematik begünstigt, weshalb vor diesem Hintergrund (BUETTNER-PETER 2008, WENDT 2008) eine Arbeitsgruppe durch das BMELV zur Ausarbeitung eines Leitfadens für die orale Anwendung von Tierarzneimitteln im Nutztierbereich über das Futter

oder das Trinkwasser (BMELV 2009) einberufen wurde. Darüber hinaus wurde ein DIN-Ausschuss zur Festlegung der Anforderungen an Dosiersysteme für Tierarzneimittel gegründet.

Im Schweinebereich werden am häufigsten respiratorische Erkrankungen sowie Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes (WENDT 2008, HENNING-PAUKA und WALDMANN 2010) zumeist auf oralem Applikationsweg therapiert. Der Behandlungsfokus liegt dabei in der Regel zum Absatzzeitpunkt von Ferkeln sowie zu Beginn der Vormast. Etwa 90 % der Verabreichungen finden für die Gewichtsklassen unter 60 kg KG statt (WENDT 2008). Im Projekt können therapieintensive Zeiträume und die Gewichtsklassen der behandelten Tiere explizit abgebildet werden. Die Behandlungsschwerpunkte lagen im Projekt mit ca. 42 % beim Mastschwein, also einer Gewichtsklasse ab 50 kg KG, jedoch ohne Berücksichtigung der Produktionslinie und Betriebsstruktur (Sauenhaltung/ Ferkelerzeuger / Mast / geschlossenes System u.a.) der teilnehmenden Betriebe. Die Möglichkeit der Verknüpfung mit Strukturdaten sieht das System gleichermaßen vor.

Für die Resorption oraler AM ergeben sich physikalische und pharmakologische Gegebenheiten, die bei Anwendung derselben Beachtung finden müssen. So müssen unter anderem bei oraler Applikation neben den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffs, die Millieueigenschaften des jeweiligen Organabschnitts, Resorptionsmechanismen (passive Diffusion, carrier-vermittelter Transport) und auch andere pharmakokinetische Parameter (Liberation, Resorption, Verteilung, Metabolisierung und Elimination) bedacht werden. Auch kommt der Art des Einsatzes (Behandlung via Futter, Eingabe, Wasser), wie den Eigenschaften des Trinkwassers (pH-Wert oder Wasserhärte) und der Homogenität und Stabilität des AM im Futter Bedeutung zu (KIETZMANN und BÄUMER 2008). Ferner hängt der Erfolg einer oralen Medikation maßgeblich von der Bioverfügbarkeit, welche unter anderem durch die Nahrung selbst (Veränderung des Magen- pH oder der Durchblutung im Magen-Darm-Trakt, Verzögerung der Magenentleerung, Adsorption des Wirkstoffs an Nahrungsbestandteile, Komplexbildung, verminderter First-Pass-Effekt etc.), der Futter- und Trinkwasseraufnahme unterliegenden Rhythmik (KIETZMANN und BÄUMER 2008) oder dem „First-Pass-Effekt“ während der Leberpassage (FICHTL 2005) beeinflusst werden kann.

Das im Rahmen des Projektes VetCAb entwickelte System zur Erfassung von Verbrauchsmengen von Antiinfektiva ermöglicht die Erfassung und Bewertung tierartspezifischer Verbrauchsmengen. Die Anteile der entsprechend gefragten landwirtschaftlichen Nutztiere am Gesamtverbrauch oral, parenteral und lokal/ topisch applizierter Antibiotika können somit jederzeit eingesehen werden. Auf diese Weise kann auch im Detail untersucht werden, ob die Auswahl des Applikationsweges ausschließlich praktischen Aspekten (z.B. Verfügbarkeit von Arzneimitteln) unterworfen ist, oder ob hierbei auch die o.g. Aspekte berücksichtigt werden.

5.6 Vergleich der Richtdosierung mit Therapiedosierung

Hinsichtlich der Einhaltung von Richtdosen ist eine Überprüfung der Dosierungen durch einen systematischen Vergleich anzustreben, wobei die Anteile der Zahl der Einzelgaben, deren Dosierungen unter, innerhalb oder über den der Richtdosen liegen, ermittelt werden. Auf den Ausschluss lokaler Applikationen ist dabei zu achten. Ferner ist die Definition von Richtdosen (*siehe* 3.2.2) für die parenterale und orale Anwendung unabdingbar. Somit besteht die Möglichkeit, den Anteil der korrekt, unter- sowie überdosierten Einzelgaben getrennt nach Tierarten, Wirkstoffen und Wirkstoffklassen, aber auch Indikationsstellungen darzustellen.

Das Heranziehen der Untersuchung der Einhaltung von Dosierungsempfehlungen als Bewertungsparameter ist im Allgemeinen gut geeignet und bietet die Möglichkeit Veränderungen hinsichtlich des Dosierungsverhaltens zu erkennen, zeitlich nachzuvollziehen, wissenschaftlich zu bewerten und damit Rückschlüsse auf eine Resistenzentwicklung zu ziehen. VetCAB ermöglicht die Erhebung von Verbrauchsdaten für landwirtschaftliche Nutztiere und Nutzungszwecke und die tatsächliche Anwendungsdosierung, womit sich ein wissenschaftlich begründeter Zusammenhang zwischen Antibiotikaverbrauch und Resistenzentwicklung herstellen lässt. Diese Ergebnisse können standardisiert werden, um sie mit Ergebnissen über die Resistenzlage aus nationalen und internationalen Programmen zu vergleichen. So wurden in anderen europäischen Ländern bereits Resistenz- und Verbrauchsmengenmonitoringprogramme umgesetzt, die den human- und veterinärmedizinischen Bereich, sowie die Lebensmittelproduktion beleuchten (DANMAP, Dänemark seit 1995, *siehe* 2.3.2 – SVARM, Schweden seit 2000, *siehe* 2.3.3 oder NORM/NORMVet, Norwegen seit 2000, *siehe* 2.3.4 – *weitere Programme siehe auch* 2.3.5- 2.3.10). Dabei gibt Dänemark neben der Verbrauchsmenge auch die ADD und ADDkg an, welche als vermutete durchschnittliche Tagesdosis pro Tier, die als Erhaltungsdosis für ein AM für eine bestimmte Indikation bei einer bestimmten Tierart angenommen wird, die Niederlande benennen als Bezugsgröße neben der Verbrauchsmenge die Daily Dosage per animal per year (dd/ay). Bei der Erhebung der Verbrauchsmenge über die Verkaufszahlen (Norwegen, Niederlande, Schweden) ist eine Zuordnung der Applikation der Antiinfektiva der jeweiligen Tierart im Hinblick auf Einzel- und Mehrfachzulassungen nahezu unmöglich (*siehe* 2.6), womit sich eine gezielte wissenschaftliche Bewertung von Zusammenhängen zwischen der eingesetzten Menge von Antibiotika an der jeweiligen Zieltierart und der Entwicklung und Entstehung von Resistenzen schwierig gestaltet. Die Niederlande hat deshalb seit 2004 ein Monitoringprogramm auf der Ebene landwirtschaftlicher Betriebe durch das Untersuchungsinstitut für Volks- und Landwirtschaft (*Agricultural Economics Institute* - LEI) mit Verknüpfung von Strukturdaten implementiert, um detaillierte Informationen über die Antibiotikaaanwendung in der Landwirtschaft zu erlangen. Da in Dänemark Arzneimittel lediglich über die Apotheke bezogen werden können, werden auch hier zusätzliche Informationen zu Tierart, Indikation, Abgabemenge, Chargen-

nummer, Bezugsdatum und den beziehenden Betriebe erhoben und in das dänische System miteinbezogen. In das dargestellte und untersuchte System VetCAB können ohne grossen zusätzlichen Aufwand genormte Parameter anderer europäischer Länder zum direkten Vergleich mit diesen integriert werden, wie zum Beispiel standardisierte Gewichtsklassen aus DANMAP. Ferner sind allgemeine Strukturdaten landwirtschaftlicher Betriebe, wie sie auch zur Bewertung in Dänemark und den Niederlanden herangezogen werden, in das System integrierbar. Damit liegen alle Daten zur Berechnung bereits vor oder können ohne grossen Aufwand herangezogen werden, womit auch die direkte Vergleichbarkeit der Datenströme und Ergebnisse wie z.B. der ADD und ADD/kg, die in Dänemark für standardisierte Tiere und Altersgruppen festgesetzt wird oder dd/ay in den Niederlanden möglich wird. Durch die DIMDI-AMV liegen in Deutschland ferner die Antibiotikaverkaufszahlen künftig vor.

5.7 Diskussion des Studienkonzeptes

Da die Datensätze im Projekt ausschließlich händisch in die Dateneingabemaske (siehe 3.1.2.1) eingegeben wurden, ist mit steigender Anzahl von Eingebenen, trotz Vollständigkeits- und Plausibilitätskontrolle (siehe 3.2.2) von einer steigenden Zahl unplausibler Datensätze auszugehen. Zudem ist der enorme zeitliche Aufwand der Eingabe vor allem auf Seiten der Tierarztpraxen zu berücksichtigen (ca. 80 Datensatz pro Stunde, bei durchschnittlich 2852 Datensätzen pro Praxis etwa 36 Stunden je Praxis), was eine automatisierte Datenübertragung zur zentralen Datenbank aus Praxissoftwareprogrammen via Schnittstelle notwendig erscheinen lässt, obgleich auf diesem Wege auftretende Fehlerquellen wie Unvollständigkeiten oder andere Implausibilitäten der händischen Eingabe gegenüberzustellen sind, um einer Verschlechterung der Datenqualität vorzubeugen und somit die Entwicklung separater Plausibilitätslösungen voranzubringen und zu optimieren. Darüber hinaus ist die Koordination bezüglich der Anforderungen an die Datenübertragung mit einer Vielzahl von Praxissoftwareherstellern zu gewährleisten. Ferner ist zu berücksichtigen, dass über die elektronische Datenübermittlung Tierarztpraxen mit handschriftlicher Dokumentation nicht zu erfassen sind.

§ 56a des Arzneimittelgesetzes (siehe 2.4.3.1) sieht für AM mit systemisch wirkenden antibakteriellen Substanzen pro AuA eine Abgabe für längstens sieben Tage vor. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Angabe bis sechs Tage den tatsächlichen Behandlungstagen entspricht, die Angabe von sieben Tagen jedoch als „sieben Tagen oder länger“ zu interpretieren ist, da die Fortführung der Behandlung bei einem Folgebesuch des Tierarztes in der Datenbank nicht abgebildet werden kann. Hierfür wäre die Tieridentifikation nötig gewesen, um Wiederholungsbehandlungen zu erfassen.

Zur Umsetzung der Studie in ein flächendeckendes Monitoringprogramm auf Bundesebene ist ferner ein Konzept zur Rekrutierung geeigneter Teilnehmer und das Erarbeiten eines Stichprobenplans notwendig.

Rechtliche Rahmenbedingungen zur verpflichtenden Teilnahme existieren derzeit nicht und sind auch nicht kurzfristig zu erreichen.

Für eine repräsentative Auswertung der Daten ist zudem aus epidemiologischer Sicht ein Maß für die Anzahl der Behandlungen, die durchschnittlich pro Jahr an einem Tier durchgeführt werden, heranzuziehen, was jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit war. Zur Bestimmung der eines solchen Parameters ist neben einem repräsentativen Stichprobenplan die Sammlung relevanter Strukturdaten und Informationen von Landkreisen, Behörden und Praxen bzw. Betrieben wie die genaue Zahl der betreuten Tiere (HEGGER-GRAVENHORST 2010, MOLLENHAUER 2010) (*siehe auch 3.1.3*) Voraussetzung. Somit ist die Kenntnis der Beziehung zwischen dem Antibiotikaverbrauch der jeweiligen Tierspezies auf Länderbasis und der in den Ländern gehaltenen Tieren zur Abschätzung der Prävalenz von Antibiotikaresistenzen vonnöten (ANONYMUS 1999).

Anhand der Informationen aus tierärztlichen Anwendungs- und Abgabebelegen, sowie Bestandsbüchern landwirtschaftlicher Betriebe konnten in den im Projekt VetCAB durchgeführten Untersuchungen zur Durchführbarkeit und Etablierung eines Verbrauchsmengenmonitorings für die Nutztierhaltung Ansätze zur Machbarkeit als Ziel dieser Arbeit aufgezeigt werden. Hierzu sind Aspekte der Datenerfassung, der Pharmakologie, der Epidemiologie und der rechtlichen Rahmenbedingungen zu berücksichtigen. Mit dem umgesetzten System zur Datenerfassung ist es möglich die Daten der AuAs elektronisch zu speichern und anonymisiert zu bewerten. Über die Informationen der Belege kann neben dem Antibiotikaverbrauch auch die Verteilung der Verbrauchsmengen des freien Wirkstoffs getrennt nach Tierarten und Alters- bzw. Nutzungsrichtung, der Indikation und Applikation in der untersuchten Tierpopulation und damit tierartbezogene Details dargestellt werden. Ferner kann über die Tierzahl, der nach Nutzungsrichtung festgelegten Körpergewichte und die Behandlungsdauer die Dosierung pro Tier und Tag und durch das Festsetzen von Richtdosen das Dosierungsverhalten abgeleitet werden. Zusätzlich können über die online verfügbare Datenbank auch konkrete und tagesaktuelle Verbrauchsmengen abgefragt werden, die somit Anhaltspunkte über den wechselnden Einsatz von Antiinfektiva bei lebensmittel liefernden Tieren geben und die Bewertung der aktuellen Rückstands- wie auch der Resistenzentstehungsrisiken bei den im System erfassten Nutztieren ermöglichen. Zudem ist die direkte Vergleichbarkeit der Daten mit dem europäischen Ausland gewährleistet (*siehe auch 5.6*). Wie auch SCHAPER und RASSOW (1996) feststellen ist eine solche Datengrundlage besonders geeignet bei der Erstellung von Rückstandskontrollplänen eine gezielte Beprobung und Untersuchung – sowohl hinsichtlich des Probenmaterials als auch der Untersuchungsziele – zu konzipieren, was

somit der amtlichen Rückstandskontrolle die Möglichkeit an Effizienz und Aktualität zu gewinnen einräumt. Die Möglichkeiten des im Projekt aufgezeigten Erfassungssystems übersteigen zudem die des im Arzneimittelgesetz in § 47 Abs. 1b vorgesehenen und das in der DIMDI –Arzneimittelverordnung (DIMDI - AMV 2010) verankerten Antibiotikaverkaufszahlen-erfassungsprogramms, welches lediglich die Abgaben antimikrobieller Wirkstoffe auf Seiten des pharmazeutischen Unternehmers erfassen kann. So wurden im Projekt VetCAb die Verbrauchsmengen des freien Wirkstoffs getrennt nach Tierarten und Alters- bzw. Nutzungsrichtungen sowie nach Art der Applikation bei landwirtschaftlichen Nutztieren (Rind, Schwein, Geflügel) erfasst.

Anders als in den skandinavischen Ländern Dänemark (DANMAP), Schweden (SVARM) oder Norwegen (NORMVET), in denen die Verbrauchsdaten bzw. Verkaufszahlen – von nationalen Unterschieden abgesehen – über Apotheken, Großhändler und/oder die Pharmaindustrie erfasst werden können, unterscheidet sich der Vertrieb von Tierarzneimitteln in Deutschland durch die Existenz des tierärztlichen Dispensierrechts und der damit verbundenen Vielzahl von tierärztlichen Hausapotheken grundlegend. Die Abgabe von Fertig- oder Rezepturarzneimitteln, die auf Verschreibung des Tierarztes in Apotheken abgegeben werden, sind im Nutztiersektor unbedeutend und umfassen im Tierarzneimittelverkehr weniger als 5 % des Gesamtumsatzes (ANONYMUS 2008c). Die Überwachung der Hausapotheken obliegt den einzelnen Bundesländern, so dass hier keine zentrale Datensammlung besteht. Auch unterscheidet sich Deutschland als föderaler Staat mit heterogener landwirtschaftlicher Struktur von den skandinavischen Ländern.

Das im Projekt aufgezeigte Verbrauchsmengenmonitoring bietet zudem die Möglichkeit durch eine kontinuierliche Verbrauchsmengenerhebung und auf Basis geeigneter Stichprobenpläne regionale Unterschiede und Tendenzen aufzuzeigen.

Es ist erstrebenswert, künftig in einem flächendeckenden kontinuierlichen Erhebungs-, Erfassungs-, Berichts- und Meldesystem die Resistenzlage bei Mikroorganismen von Tieren, Lebensmitteln und Umweltkeimen in Deutschland, sowie deren Veränderung zu erfassen. Um die Daten leichter zusammenstellen und vergleichen zu können, sollte die Erfassung dieser Daten auf einer einheitlichen Grundlage erfolgen, um Entwicklungstendenzen und Quellen von Zoonosen und Zoonoseerregern in der EU zu bewerten (Zoonoserichtlinie RL 2003/99/EG). Unabdingbar erscheint zudem, Resistenzrends gegen Substanzen frühzeitig aufzeigen zu können und neue Resistenzmechanismen, die Entstehung und Ausbreitung erkennen zu können, wie auch PASCH *et al.* (2005) feststellen. DETTENKOFER *et al.* (2004) stellen ferner fest, dass die wissenschaftliche Datenlage bezüglich des Verbrauchs und Einsatzes von Antiinfektiva nicht der Dimension der damit verbundenen (potentiellen) Risiken entspricht, was vor allem vor dem Hintergrund des Einsatzes erheblicher Antibiotikamengen Beachtung finden muss. Nur mit aussagekräftigen Daten können valide Aussagen

über die Risiken des Einsatzes von Antiinfektiva getroffen werden, die auch als Basis gesundheitspolitischer Entscheidungen für Mensch und Tier unabdingbar sind. Somit stellt ein funktionierendes Antibiotikaresistenzmonitoring die Grundlage für eine wissenschaftlich fundierte Risikoabschätzung und -bewertung sowie sachgerechtes Risikomanagement dar. Neben der Notwendigkeit der Implementierung eines Verbrauchsmengen- und Resistenzmonitorings und dem sorgfältigen Umgang mit antimikrobiellen Substanzen (BTK und ARGEVET. 2000) stellen darüber hinaus vor allem verstärkte Bemühungen hinsichtlich der Prävention von Krankheitsausbrüchen und der Verbesserung der Haltungs- und Hygienebedingungen in der Tierzucht wichtige Mittel zur Reduktion von Antibiotikagaben dar (DETTENKOFER *et al.* 2004, PASCH *et al.* 2005, HELMUTH und HENSEL 2006, KASPAR 2006). Ferner ist als wesentlicher Bestandteil eines präventiven Risikomanagements von Antibiotikaresistenzen zudem der regelmäßige Datenaustausch mit anderen europäischen Ländern und mit der Humanmedizin sowie eine enge Kooperation derselben anzustreben (PASCH *et al.* 2005, HELMUTH und HENSEL 2006), sowie vergleichbare Arzneimittelklassifikationssysteme aufzubauen.

6 Zusammenfassung

Robanus, Matthias

Antibiotika-Verbrauchsmengenerfassung bei landwirtschaftlichen Nutztieren in ausgewählten Betrieben und Tierarztpraxen in Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen unter Berücksichtigung pharmakologischer Parameter

Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Eingereicht im Oktober 2010

103 Seiten, 8 Abbildungen, 30 Tabellen, 78 Literaturstellen, 1 Anhang

Schlüsselwörter: Antibiotika, Monitoring, Verbrauch, Tierbestand

Richtlinie 2003/99/EG des Europäischen Parlaments und des Rates legt das Ziel für die Mitgliedsstaaten fest, ein Monitoring von Antibiotikaresistenzen bei Zoonoserregern zu implementieren. Da die Menge verabreichter antimikrobieller Wirkstoffe im direkten Zusammenhang mit der Entwicklung von Resistenzen steht, impliziert diese Richtlinie auch die Menge der in Nutztierbeständen eingesetzten antimikrobiellen Wirkstoffe zu erfassen und zu überwachen. Zielsetzung dieser Arbeit war es, im Rahmen des Projekts *VetCAB* die Möglichkeiten der Datenerhebung von Verbrauchsmengen von Antibiotika bei landwirtschaftlichen Nutztieren aus gesetzlich vorgeschriebenen Nachweisen (Tierärztlicher Anwendungs- und Abgabebefugnis nach §13 TÄHAV, Bestandsbuch nach ANTHV) in Tierarztpraxen bzw. landwirtschaftlichen Betrieben zu untersuchen und hinsichtlich pharmakologischer Parameter zu bewerten.

Am Projekt *VetCAB* (Veterinary Consumption of Antibiotics) nahmen 24 tierärztliche Praxen aus fünf Landkreisen Niedersachsens (Cloppenburg, Diepolz, Emsland, Nienburg, Vechta) sowie 66 landwirtschaftliche Betriebe im Landkreis Kleve (Nordrhein-Westfalen) freiwillig teil. Daten vom Zeitraum eines Jahres (01. September 2006 – 31. August 2007) wurden erfasst und in einer zentralen Datenbank abgelegt. Für die Auswertung standen zudem epidemiologische Daten zur Vieh- und Betriebsdichte (Easystat® 2007) sowie weitergehende Informationen der zuständigen Veterinärämter der betroffenen Landkreise (HEGGER-GRAVENHORST 2010, MOLLENHAUER 2010) zur Verfügung.

Insgesamt wurden 74.427 Datensätze erhoben, von denen ein Anteil von 4,18 % (entsprechend 3.114 Datensätze) als nicht-plausibel gekennzeichnet war. 68.565 Datensätze entstammten dabei der Erhebung in Praxen, 5.862 der in landwirtschaftlichen Betrieben, was einem geometrischen Mittel von 2743 Datensätzen pro Praxis bzw. 58 pro landwirtschaftlichen Betrieb entspricht. Im Rinder- als auch im Schweinebereich wurden Tetracycline mit rund 50 % der verbrauchten Mengen am häufigsten eingesetzt, β -Lactame lagen dabei auf dem zweiten Rang. Bezüglich der Betrachtung der Zahl der Einzelgaben war eine Abnahme des Verbrauchs von Tetracyclinen zu-

gunsten eines Anstiegs von Makroliden und Trimethoprim (inclusive Trimetoprim/Sulfonamide) zu verzeichnen. Bezüglich des Einsatzes von Antiinfektiva wurden die Diagnosegruppen Atemwegserkrankungen (69,21 % beim Rind, 58,86 % beim Schwein, Geflügel 34,90 %) und Darmerkrankungen (4,57 % beim Rind, 14,91 % beim Schwein, Geflügel 50,12 %) am häufigsten angegeben. Die Darreichung auf oralem Wege stellte mit 81,20 % der eingesetzten Gesamtmenge beim Rind, 94,24 % beim Schwein und 99,34 % beim Geflügel die häufigste Applikationsform dar (v.a. Tetracycline, β -Lactame, Makrolide oder Sulfonamide).

Im Vergleich der eingesetzten Dosierung mit der festgelegten Richtdosierung (mg/kg) lagen beim Rind bzw. Schwein insgesamt 23,10 % bzw. 23,73 % unter, 36,13 % bzw. 47,31 % über und 44,77 % bzw. 28,95 % innerhalb der Richtdosierung.

Mit der im Projekt *VetCAB* durchgeführten Untersuchung zur Durchführbarkeit und Etablierung eines Verbrauchsmengenmonitorings in der Nutztierhaltung konnten grundlegende Erkenntnisse aufgezeigt werden, wobei Aspekte der Datenerfassung, der Pharmakologie, der Epidemiologie und der arzneimittelrechtlichen Rahmenbedingungen berücksichtigt wurden. Die Möglichkeiten überstiegen darüber hinaus die im Arzneimittelgesetz in § 47 Abs. 1b und DIMDI - Arzneimittelverordnung dargelegten Anforderungen eines Antibiotikaverbrauchsmengenerfassungsprogramms, welches lediglich die Verkaufszahlen antimikrobieller Wirkstoffe auf Seiten des pharmazeutischen Unternehmers erfassen kann und damit keine Rückschlüsse auf den Antibiotikaeinsatz bei der jeweiligen Zieltierart gezogen werden können. Im Projekt *VetCAB* wurden die Verbrauchsmengen des freien Wirkstoffs getrennt nach Tierarten und Alters- bzw. Nutzungsrichtungen sowie nach Art der Applikation bei landwirtschaftlichen Nutztieren erfasst. Ferner kann das Dosierungsverhalten durch das Festsetzen von Richtdosen abgeleitet werden. Zudem besteht die Möglichkeit tagesaktuelle Verbrauchsmengen über eine online verfügbare Datenbank abzufragen. Aufgrund der zahlreichen Auswertungsmöglichkeiten ist das Erfassungssystem in der Lage wissenschaftlich fundierte Daten über den Antibiotikaverbrauch bei landwirtschaftlichen Nutztieren zu liefern, die als sinnvolle Ergänzung zu Resistenzmonitoring-Systemen betrachtet werden können. Auch eine Vergleichbarkeit der erfassten Verbrauchsmengen mit den Daten aus Verbrauchsmengenmonitoringprogrammen anderer europäischer Länder ist gegeben. Voraussetzung hierfür ist eine Festlegung standardisierter Auswertungsparameter für die europäischen Länder. Diese Vergleichbarkeit der Datenströme und der Ausbau vergleichbarer Arzneimittelklassifikationssysteme ist als Bestandteil präventiven Risikomanagements (PASCH et al. 2005, HELMUTH und HENSEL 2006) ein erstrebenswertes Ziel. In der vorliegenden Machbarkeitsstudie konnte gezeigt werden, dass das untersuchte Konzept diesen Anforderungen prinzipiell genügt und auch zukünftigen Anforderungen an eine Verbrauchsmengenerfassung von Antibiotika bei landwirtschaftlichen Nutztieren aus wissenschaftlicher Sicht standhalten kann.

7 Summary

Robanus, Matthias

Pharmacological aspects of monitored consumption of antibiotics of agricultural animals in selected farms and veterinary surgeries in Lower Saxony and Northrhine-Westfalia

Institute of Pharmacology, Pharmacy and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine
University of Leipzig, Germany

Submitted in October 2010

103 pages, 8 figures, 30 tables, 78 references, 1 appendix

Keywords: antibiotics, monitoring, consumption, livestock

The directive 2003/99/EG of the European Commission determines the introduction of monitoring of antibiotic resistance in zoonotic pathogens by the member states. The consumption of antibiotics is closely linked to the development of bacterial resistance. Therefore the directive also implements the collection and surveillance of the consumption of antibiotics applied to agricultural animals as well. Aim of this study was to analyse the possibility of data evaluation in Germany in order to introduce a monitoring system of veterinary consumption of antibiotics in livestock and to evaluate pharmacological parameters. Data sources were duplicates of the regular forms on drug delivery and application to agricultural animals according to § 13 TÄHAV and ANTHV.

24 veterinarians in five districts of lower Saxony (Cloppenburg, Diepold, Emsland, Nienburg, Verden) and 66 farms in one district of North Rhine-Westphalia (Kleve) were voluntarily recruited for this feasibility study on. The data set included all data of one year (September 1, 2006 until August 31, 2007) and was recorded in a central data base. In addition, epidemiological information on agricultural structures like the number of animals per species and the number of farms were available from the data of the Federal Statistical Office (Easystat®) as well as from the appropriate district veterinary offices, which also attended to the study as well (HEGGERGRAVENHORST 2010, MOLLENHAUER 2010).

Consequently, 74,427 datasets were recorded, thereof 4.18 % (equivalent to 3,114 datasets) were non-valid records. 68,565 datasets originated from surgeries and 5,862 from farms, which represents a geometric mean of 2,743 datasets per surgery and 58 per farm.

Tetracyclines were the most commonly applied substances to cattle and pigs (approximately 50 % of the consumption of active substance), followed by β -lactams. In reference to the number of applications, the percentage of tetracyclines decreased, while macrolides and the sulfonamides (including trimethoprim) increased.

The diagnosis respiratory diseases was indicated by 69.21 % in cattle, 58.86 % in swine and 50.12 % in poultry. Enteric diseases were indicated by 4.57 % in cattle, 14.91 % in swine and 50.12 % in poultry. In cattle and swine, 81.20 % resp. 94.24 % of total drug volume was applied orally. In poultry, the rate was even 99.34 %. In particular tetracyclines, β -lactames, macrolides or sulfonamides were applied orally.

23.10 % (cattle) resp. 23.73 % (swine) of the datasets showed dosages below the correct dosage range, 36.13 % (cattle) resp. 47.31 % (swine) were above and 44.77 % (cattle) resp. 28.95 % (swine) were within the recommended dosage range. The specified daily dosages (mg/kg body weight) were determined for each animal species in oral and parenteral application to estimate dosage habits.

The feasibility of the evaluation of data regarding antibiotic consumption in livestock in Germany could be proven within this project *VetCAB*. Aspects of data acquisition, pharmacology and epidemiology were considered as well as judicial general conditions. The efficiency of the monitoring system exceeded the demands of the German Medicines Law (§47 article 1b) and DIMDI AMV, which can merely capture the distribution of substance of the pharmaceutical industry by the German Institut of Medical Documentation and Information (DIMDI). Hence no conclusions from animal species can be drawn. In *VetCAB*, the consumption of active substance could be broken down to kind and age respectively use of the agricultural animals as well as the type of application (e.g. parenteral, oral, local, intracisternal) and disease pattern in addition. Furthermore the dosage range can be analysed by determining specified daily dosages (mg/kg body weight).

Due to numerous analysis possibilities in evaluation the tested monitoring system has the ability to produce scientific established data of the consumption of antibiotics in livestock. Thus, the monitoring system can contribute to the monitoring of antibiotic resistance in zoonotic pathogens.

Furthermore, these data could be compared to data of other European countries. Therefore, it is desirable to harmonise the drug classification for all member states in the EU as component of preventive risk management (PASCH *et al.* 2005, HELMUTH und HENSEL 2006). The concept tested within this feasibility study meets the demands of a regular monitoring system of antibiotic consumption in livestock in Germany.

8 Literaturverzeichnis

Anon. Antibiotic Resistance in the European Union, Associated with Therapeutic Use of Veterinary Medicines. London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Veterinary Medicines Evaluation Unit; 1999. p.1-79.

Anon. DANMAP - the Danish Integrated Antimicrobial resistance Monitoring and Research Programme 2008a [zitiert vom 25.04.2009]: 1- 132, ISSN 1600 - 2032
<<http://www.danmap.org/>>.

Anon. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln [Arzneimittelgesetz - AMG], August 24, 1976, BGBl. I S.2631, in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), zuletzt geändert durch den Artikel 1 der Verordnung vom 28. September 2009 (BGBl. I S. 3172, (3578)).

Anon. Homepage - SVA - Monitoring of antimicrobial resistance. 2008b [zitiert vom 25.03.2009] <<http://www.sva.se/en/Target-navigation/Animal-health/Antibiotic-Resistance/Monitoring-of-antimicrobial-resistance/>>.

Anon. Richtlinie 2003/99/EG des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 17. November 2003 zur Überwachung von Zoonosen und Zoonoseerregern und zur Änderung der Entscheidung 90/424/EWG des Rates sowie zur Aufhebung der Richtlinie 92/117/EWG des Rates (ABl. L 325 vom 12.12.2003, S. 31).

Anon. VetCAB: Repräsentative Erfassung von Verbrauchsmengen von Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren: Veterinärmedizinische Fakultät Leipzig, Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie; Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung, Leipzig, Hannover, p. 1-94.; 2008c.

Anon. Verordnung über Nachweispflichten der Tierhalter für Arzneimittel, die zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind (Tierhalter-Arzneimittel-Nachweisverordnung - ANTHV) vom 20. Dezember 2006 (BGBl. I S. 3450, 3453).

Anon. Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates vom 26. Juni 1990 zur Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Tierarzneimittelrückstände in Nahrungsmitteln tierischen Ursprungs, ABl. L 224 vom 18.8.1990, S. 1–8.

Anon. Verordnung über tierärztliche Hausapotheken [TÄHAV], Juli 31, 1975, in der Fassung der Bekanntmachung vom 8. Juli 2009 (BGBl. I S. 1760).

Anon. Verordnung (EG) Nr. 470/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. Mai 2009 über die Schaffung eines Gemeinschaftsverfahrens für die Festsetzung von Höchstmengen für Rückstände pharmakologisch wirksamer Stoffe in Lebensmitteln tierischen Ursprungs, zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 2377/90 des Rates und zur Änderung der Richtlinie 2001/82/EG des Europäischen Parlaments und des Rates und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates (Text von Bedeutung für den EWR), ABl. L 152 vom 16.6.2009, S. 11–22.

Anon. Verordnung (EU) Nr. 37/2010 über pharmakologisch wirksame Stoffe und ihre Einstufung hinsichtlich der Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs vom 22. Dezember 2009, Amtsblatt der Europäischen Union Nr. L 15, S.1 vom 20.01.2010

Anon. Verordnung über das datenbankgestützte Informationssystem über Arzneimittel des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI - Arzneimittelverordnung - DIMDI - AMV), Februar 24, 2010, BGBl. I S.140.

Bager F. DANMAP: monitoring antimicrobial resistance in Denmark. International Journal of Antimicrobial Agents. 2000 May;14(4):271-274.

Barlage B. Antibiotika und Antibiotikaresistenzen. Neuherberg: Fachliche Beratung: Wallmann, J., Schlöter, M - GSF - Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Kommunikation in der Helmholtz - Gemeinschaft; 2007 [zitiert vom 25.11.2008]: p. 1-14 <<http://www.gsf.de/flugs>>.

Battisti A, Frankco A, Buscani L, eds. ITAVARM 2003 - Italian Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring: Istituto Zooprofilattico Sperimentale (IZS) delle Regioni Lazio e Toscana - Centro Nazionale di Referenza per l'Antibiotico resistenza in collaborazione Istituto Zooprofilattico Sperimentale (IZS) delle Venezie - Centro di Referenza per le Salmonellosi, Istituto Superiore di Sanità Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale 2004. p.1-45.

Bengtsson B, Franklin A, Greko C, Grönlund-Andersson U, Odensvik K. SVARM 2005 - Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. Uppsala, Schweden: Abteilung für Antibiotika des Schwedischen Veterinärinstituts (SVA) 2006 [zitiert vom 25.11.2008]: 1 - 50, ISSN 1650 - 6332 <<http://www.sva.se>>.

Bengtsson B, Greko C, Franklin A, Grönlund-Andersson U, Odensvik K. SVARM 2006 - Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring. Uppsala, Schweden: Abteilung für Antibiotika des Schwedischen Veterinärinstituts (SVA - Statens Veterinärmedicinska Anstalt) 2007 [zitiert vom 25.11.2008]:1 - 46, ISSN 1650 - 6332 <<http://www.sva.se>>.

Bengtsson B, Greko C, Franklin A. Swedish Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring - surveillance of resistance in bacteria from animals. Paper presented at the 11th Symposium of the International Society for Veterinary Epidemiology and Economics (ISVEE), Cairns, Australia, August 2006.

Bleyl D. Dosiergenauigkeit bei der Zumischung im Bestand. LBH: Proceedings 5 Leipziger Tierärztekongress Band 2; 2010; Congress Center Leipzig: Aschenbach, J.R., Gäbel, G., Dauschies, A., Vervuert, I.; 2010. p. 445-449.

Bleyl D, Klemann A. Probleme der oralen Arzneimittelverabreichung bei Schweinen im Hinblick auf die Vorschriften der TÄHAV. In: Aschenbach Jr, Gäbel G, Dauschies A, editors. LBH: Proceedings 4 Leipziger Tierärztekongress; 2008; Congress Center Leipzig; 2008. p.217-220.

Blix H, Brantsæter A, Ganstad P, Grave K, Lassen J, Mannsåker T, Norström M, Sandven P, Simonsen G, Stavnes T, Steinbakk M, Sunde M. NORM/NORM-Vet Usage of Antimicrobial Agents and Occurrence of Antimicrobial Resistance in Norway 2006. In: Norström M, Simonsen G, eds. Oslo, Norwegen 2007 [zitiert vom 25.11.2008]: 1-87, ISSN 1502 - 2307 <<http://www.vetinst.no/eng/>> und <<http://www.antibiotikaresistens.no>>.

Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV). Orale Anwendung von Tierarzneimitteln im Nutztierbereich über das Futter oder das Trinkwasser - Leitfaden der Arbeitsgruppe im BMELV vom 19.06.2009. Deutsches Tierärzteblatt 2010; 58 (4): als Beilage.

Bundesministerium für Gesundheit (BMG). DART - Deutsche Antibiotika- Resistenzstrategie. 2008 Nov. 2008 [zitiert vom 15.03.2009]: 1-98 <<http://www.bmg.bund.de>>.

Bonth N, Pelicaan C. MARAN-2005 Monitoring of Antimicrobial Resistance and Antibiotic Usage in Animals in the Netherlands In 2005: VANTURES-Veterinary Antibiotic Usage and Resistance Surveillance Working Group 2006. p. 1-88.

Broll S, Kietzmann M, Bettin U, Kreienbrock L. Zum Einsatz von Fütterungsarzneimitteln in der Tierhaltung in Schleswig-Holstein. Tierärztl Prax. 2002;30 (G):357-361.

Broll S, Kietzmann M, Bettin U, Kreienbrock L. Zum Einsatz von Tetracyclinen in Fütterungsarzneimitteln in der Schweinehaltung in Schleswig-Holstein. Tierärztl Prax. 2004;32 (G):140-145.

Bundestierärztekammer (BTK), Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Veterinärbeamten (ArgeVET). Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln mit Erläuterungen - Antibiotika-Leitlinien. Deutsches Tierärzteblatt. 2000; 48(11):als Beilage.

Bundestierärztekammer (BTK), Arbeitsgruppe Tierarzneimittel (AGTAM) der Länderarbeitsgemeinschaft Verbraucherschutz. Leitlinien für den sorgfältigen Umgang mit antimikrobiell wirksamen Tierarzneimitteln mit Erläuterungen - Antibiotika-Leitlinien. Deutsches Tierärzteblatt. 2010; 10:als Beilage.

Buettner-Peter U. Tierarzneimittelrechtliche Situation der Oralmedikation in Tierbeständen in Deutschland. *Aktuelles aus dem Bereich Veterinary Public Health, 36 Seminar Umwelthygiene - Zur Problematik der oralen Verabreichung von antimikrobiell wirksamen Substanzen.* Hannover: Arbeitsgruppe Umwelthygiene, WHO Collaborating Centre for Research and Training in Veterinary Public Health, Virtuelles Zentrum für Tiergesundheit und Lebensmittelqualität - Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover 2008.

Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Nationales Antibiotika-Resistenz-Monitoring. 2008 [zitiert vom 26.11.2008]: 1-2
<http://www.bvl.bund.de/nn_1095650/DE/09__Laboratorien/03__nl__antibiotika/nl__antibiotika__node.html__nnn=true>.

Bywater RJ, Casewell MW. An assessment of the impact of antibiotic resistance in different bacterial species and of the contribution of animal sources to resistance in human infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2000 Oct;46(4):643-645.

de With K, Schröder H, Meyer E, Nink K, Hoffmann S, Steib-Bauert M, Kämmerer R, Rueß S, Daschner FD, Kern WV. Antibiotikaanwendung in Deutschland im europäischen Vergleich. Dtsch Med Wochenschr. 2004;129:1987 - 1992.

Dettenkofer M, Ackermann M, Eikenberg M, Merkel H. Auswirkungen des Einsatzes von Antibiotika und Substanzen mit antibiotischer Wirkung in der Landwirtschaft und im Lebensmittelsektor. *Materialienband Nr 4*. Freiburg 2004. p. 1-88.

Emborg H-D, Hammerum A. DANMAP 2007 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark. Søborg, Copenhagen, Dänemark.: Danish Institute for Food and Veterinary Research, States Serum Institut, Danish Medicines Agency, Danish National Board of Health, Danish Veterinary and Food Administration. 2007 [zitiert vom 25.11.2008]: 1-108, ISSN 1600 - 2032 <<http://www.danmap.org>>.

Emmerich I, U., Ungemach F, R. Umwidmung von Arzneimitteln in der Klein- und Großtier praxis sowie Wartezeitfestsetzung. In: Aschenbach Jr, Gäbel G, Daugschies A, editors. LBH: Proceedings 4 Leipziger Tierärztekongress; 2008; Congress Center Leipzig; 2008. p. 221-224.

Fichtl B. Arzneistoffkonzentration im Organismus in Abhängigkeit von der Zeit: Pharmakokinetik im engeren Sinn. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, eds. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*: Urban & Fischer Verlag ein Imprint der Elsevier GmbH, München/Jena, p. 64-81 2005.

Goodyear K. Sales of Antimicrobial Products authorised for use as veterinary medicines, antiprotozoals, antifungals, growth promoters and coccidiostats in the UK in 2007. New Haw, UK: Veterinary Medicines Directorate (VMD) / Department of Environment, Food and Rural Affairs (DEFRA) 2008 [zitiert vom 03.01.2009]: 1 - 36 <<http://www.vmd.gov.uk/Publications/Antibiotic/AntiPubs.htm>>.

Guggenbichler JP. Makrolid-Antibiotika. *Antibiotika Monitor*. 2007;23(4/5):50-72.

Hegger-Gravenhorst C. Verbrauchsmengen von Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren vor dem Hintergrund der tierärztlichen Betreuung [Dissertation med. vet., in Vorbereitung]. Hannover: Tierärztliche Hochschule; 2010.

Helmuth R, Hensel A. Management recommendations of the Federal Institute for Risk Assessment (BfR) after the international BfR symposium "Towards a Risk Analysis of Antibiotic Resistance". *Int J Med Microbiol*. 2006 Jun;296 Suppl 41:15-17.

Henning-Pauka I, Waldmann K-H. Resistenzproblematik in der Veterinärmedizin - tierartliche Besonderheiten für Schweine. LBH: Proceedings 5 Leipziger Tierärztekongress Band 2; 2010; Congress Center Leipzig: Aschenbach, J.R., Gäbel, G., Dauschies, A., Vervuert, I.; 2010. p. 539-542.

Heuer O, Hammerum A. DANMAP 2005 - Use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, foods and humans in Denmark: Danish Institute for Food and Veterinary Research, States Serum Institut, Danish Medicines Agency, Danish National Board of Health, Danish Veterinary and Food Administration, Copenhagen, Denmark 2006 [zitiert vom 25.11.2008]: 1-100, ISSN 1600 - 2032 <<http://www.danmap.org>>.

Kaspar H. Resistenzmonitoring auf für Tiere? System des nationalen Resistenzmonitoring des Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Präsentation auf der 20. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie im September 2006 [zitiert vom 25.12.2008]: 1-21, <http://www.p-e-g.org/archiv_tmp/jahrestagung_20/jahrestagung_20_2006_d.htm>.

Kietzmann M. Sorgsamer und effizienter Umgang mit Tierarzneimitteln: Antibiotikaleitlinien. Sächsische Landesanstalt für Landwirtschaft 2001.

Kietzmann M. Einfluss pharmakologisch aktiver Substanzen auf die Lebensmittelsicherheit. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz. 2004;47:834-840.

Kietzmann M. Arzneimittelrechtliche Änderungen für die Nutztierpraxis. In: Aschenbach Jr, Gäbel G, Dauschies A, editors. LBH: Proceedings 4 Leipziger Tierärztekongress; 2008; Congress Center Leipzig; 2008. p. 212-213.

Kietzmann M, Bäumer M. Orale Medikation aus pharmakologischer Sicht. *Aktuelles aus dem Bereich Veterinary Public Health, 36 Seminar Umwelthygiene-Zur Problematik der oralen Verabreichung von antimikrobiell wirksamen Substanzen*. Hannover: Arbeitsgruppe Umwelthygiene, WHO Collaborating Centre for Research and Training in Veterinary Public Health, Virtuelles Zentrum für Tiergesundheit und Lebensmittelqualität - Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover 2008.

Kirkwood TBL. Geometric Means and Measures of Dispersion. Biometrics. 1979;35:p. 908-909.

Klee S. Antibiotikaresistenz durch Tierarzneimittel - Risikominimierungsmaßnahmen der Zulassungsbehörde. In: Aschenbach Jr, Gäbel G, Dauschies A, Vervuert I, editors. LBH: Proceedings 5 Leipziger Tierärztekongress Band 2; 2010; Congress Center Leipzig; 2010. p. 545-548.

Kresken M, Wallmann J, Kern W, eds. GERMAP 2008 - Antibiotika-Resistenz und Verbrauch: Antiinfectives Intelligence, Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH 2008.

Kroker R, Scherkl R, Ungemach FR. Chemotherapie bakterieller Infektionen. In: Frey H-H, Löscher W, eds. *Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin*: Enke Verlag Stuttgart, 2002. p.353-393.

Kühne M, Mitzscherling A. Zum Eintrag von gebundenene Tetracyclin-Rückständen in die Nahrungskette - Ein Beitrag zur Gefahrenidentifikation. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 2004;117:201-206.

Löscher W, Ungemach F, Kroker R. Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Berlin: Parey- Verlag 2003.

Mittermayer H, Metz-Gercek S, Allerberger F. Resistenzbericht Österreich - AURES 2007 Antibiotikaresistenz und Verbrauch antimikrobieller Substanzen in Österreich. Wien: Bundesministerium für Gesundheit, Familie und Jugend (BMGFJ) 2008.

Mollenhauer Y. Verbrauchsmengen von Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren in landwirtschaftlichen Betrieben im Kreis Kleve [Dissertation med. vet., in Vorbereitung]. Hannover: Tierärztliche Hochschule; 2010.

Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer H, Schäfer-Korting M. Mutschler Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Frankfurt am Main, Greifswald und Berlin: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2001.

Oberdisse E, Hackenthal E, Kuschinsky K, mit Beiträgen von Hescheler J, Horowski R, Keller K, Rommelspacher H, Seifert R, Spielmann H, Taube C. Pharmakologie und Toxikologie. Berlin, Heidelberg, Marburg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1997.

Pasch I, Urban B, Wallmann J, Kroker R. Bericht vom Wissenschaftlichen Symposium "Risikomanagement zur Begrenzung von Antibiotikaresistenzen" 2004. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz. 2005;48:498-504.

Phillips I, Casewell M, Cox T, De Groot B, Friis C, Jones R, Nightingale C, Preston R, Waddell J. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004 Jan;53(1):28-52.

Rassow D, Schaper H. Zum Einsatz von Futterungsarzneimitteln in Schweine- und Geflügelbeständen in der Region Weser-Ems. Dtw. 1996 Jul;103(7):244-249.

Richter A, Böttner A, Goosens H, Hafez HM, Hartmann K, Kaske M, Kehenberg C, Kietzmann M, Klarmann D, Klein G, Krabisch P, Kühn T, Luhofer G, Schulz B, Schwarz S, Sigge C, Waldmann K-H, Wallmann J, Werckenthin C. Aus der Arbeitsgruppe "Antibiotikaresistenz" der Deutschen Veterinärmedizinischen Gesellschaft e.V.: Mögliche Gründe für das Versagen einer antibakteriellen Therapie in der tierärztlichen Praxis. Praktischer Tierarzt. 2006;87(8):624-631.

Schneiderei M. Antibiotikaeinsatz in der Veterinärmedizin – Situation in Deutschland und anderen europäischen Veredelungsregionen. Vortrag: 20 Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) 2006 14. - 16.09.2006 [zitiert vom 22.11.2008], <<http://www.bft-online.org/schwerpunktthemen/?PHPSESSID=d436af2f07762147e2985d2cde8c30a3>>.

Schneiderei M. Antibiotikaverbrauch in der Veterinärmedizin. In: Bundesamt Für Verbraucherschutz Und Lebensmittelsicherheit (BVL), Paul Ehrlich Gesellschaft Für Chemotherapie (PEG), Infektiologie Freiburg, eds. *GERMAP 2008 - Antibiotika-Resistenz und Verbrauch: Antiinfectives Intelligence*, Gesellschaft für klinisch-mikrobiologische Forschung und Kommunikation mbH 2008:25-27.

Schwarz S, Alesik E, Grobbel M, Lubke-Becker A, Wallmann J, Werckenthin C, Wieler LH. The BfT-GermVet monitoring program--aims and basics. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 2007 Sep-Oct;120(9-10):357-362.

Schwarz S, Kehrenberg C. Ergebnisse der Resistenzsurveillance im Veterinärbereich: Aktuelle Daten zur Florfenicolempfindlichkeit bei Zielorganismen und Kommensalen Präsentation auf der 20. Jahrestagung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie im September. 2006 [zitiert vom 25.12.2009]: 1-29,
<http://www.p-e-g.org/archiv_tmp/jahrestagung_20/jahrestagung_20_2006_d.htm>.

Schwarz S, Werckenthin C. Risiken des Antibiotikaeinsatzes in Veterinärmedizin und landwirtschaftlicher Tierproduktion. Chemotherapie Journal. 2001 2001.06.01;6/2001(10):197-202.

Stahlmann R, Lode H. Antibiotika und Chemotherapeutika - antiinfektiöse Therapie. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, eds. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*: Urban & Fischer Verlag ein Imprint der Elsevier GmbH, München/Jena, S. 781-911 2005.

Stege H, Bager F, Jacobsen E, Thougard A. VETSTAT-the Danish system for surveillance of the veterinary use of drugs for production animals. Preventive veterinary medicine. 2003 Mar 20;57(3):105-115.

Swissmedic. Antibiotika in der Veterinärmedizin: Vertriebszahlen 2007. Swissmedic - Schweizerisches Heilinstitut 2008 [zitiert vom 09.12.2008]: 1-4,
<<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00147/00644/index.html?lang=de>>

Teuber M. Veterinary use and antibiotic resistance. Current Opinion in Microbiology. 2001 Oct;4(5):493-499.

Ungemach FR, Emmerich I. Änderung der Tierärztlichen Hausapothekenverordnung und der Verordnung über Stoffe mit pharmakologischer Wirkung. Deutsches Tierärzteblatt. 2009;57.

Ungemach FR. Antibiotika und Resistenzproblematik. Deutsches Tierärzteblatt. 1999a;47 (3):224 - 226.

Ungemach FR. Einsatz von Antibiotika in der Veterinärmedizin: Konsequenzen und rationaler Umgang. Tierärztl Prax. 1999b;27 (G):335-340.

Ungemach FR. Figures on quantities of antibacterials used for different purposes in the EU countries and interpretation. *Acta Veterinaria Scandinavica*. 2000;93:89-97; discussion 97-88, 111-117.

Ungemach FR. Die Neufassung der Tierärztlichen Hausapotheken-Verordnung (TÄHV). In: Aschenbach Jr, Gäbel G, Dauschies A, editors. LBH: Proceedings 4 Leipziger Tierärztekongress; 2008; Congress Center Leipzig; 2008. p. 214-216.

Ungemach FR, Muller-Bahrndt D, Abraham G. Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. *Int J Med Microbiol*. 2006 Jun;296 Suppl 41:33-38.

Wendt M. Die Situation beim Schwein. *Aktuelles aus dem Bereich Veterinary Public Health, 36 Seminar Umwelthygiene-Zur Problematik der oralen Verabreichung von antimikrobiell wirksamen Substanzen*. Hannover: Arbeitsgruppe Umwelthygiene, WHO Collaborating Centre for Research and Training in Veterinary Public Health, Virtuelles Zentrum für Tiergesundheit und Lebensmittelqualität - Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover 2008.

Wendt M. Vor- und Nachteile von Fütterungsarzneimitteln. LBH: Proceedings 5 Leipziger Tierärztekongress Band 2; 2010; Congress Center Leipzig: Aschenbach, J.R., Gäbel, G., Dauschies, A., Vervuert, I.; 2010. p. 458-459.

9 Anhang

A.1. Erklärung zum Datenschutz

Information:

Im Rahmen des Projektes „*Repräsentative Erfassung von Verbrauchsmengen für Antibiotika bei Lebensmittel liefernden Tieren*“ sollen Daten zum Antibiotikaeinsatz erhoben werden.

Mit Hilfe dieser Daten soll ein praxistaugliches und zeitsparendes Konzept entwickelt werden, den Verbrauch von antimikrobiell wirksamen Substanzen in Tierarztpraxen und in Tierhalterbetrieben zu erfassen.

Als Datengrundlage dienen dabei die Anwendungs- und Abgabebelege der Tierärzte bzw. das Bestandsbuch der Tierhalter.

Erklärung zum Datenschutz:

Das Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig sowie das Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung der Tierärztlichen Hochschule Hannover versichern, dass

- personen- bzw. betriebsbezogene Daten streng vertraulich unter Berücksichtigung des Niedersächsischen Datenschutzgesetzes (NDSG) und des Datenschutzgesetzes Nordrhein-Westfalen (DSG NRW) behandelt werden.
- die Daten ausschließlich von im Projekt autorisierten Mitarbeitern dokumentiert bzw. bearbeitet werden. Sämtliche Zugriffe erfolgen streng vertraulich.
- eine Weitergabe der personen-/betriebsbezogenen Daten an Dritte grundsätzlich ausgeschlossen ist.
- beide Institute keine Überwachungsbehörden darstellen und auch keine Daten an diese weitergeleitet werden.
- die zusammengefassten und ausgewerteten Daten so anonymisiert werden, dass eine Rückverfolgung auf den einzelnen Betrieb nicht möglich ist.
- ausschließlich die Daten gesammelt werden, die notwendig sind, um die Verbrauchsmengen von antibiotisch wirksamen Substanzen zu quantifizieren.

Ort, Datum, Unterschriften der Institutsleiter (maschinell)

Einwilligung der(s) Tierarztpraxis/Betriebs

Ich/Wir bin/sind damit einverstanden, dass im Rahmen des oben beschriebenen Projekts Daten in meinem/unserem Betrieb unter oben genannten Bedingungen erfasst und gespeichert werden.

Hierzu gewähre(n) ich/wir Zugang zu Arzneimittelanwendungs- und -abgabebelegen, dem Bestandsbuch und den Durchschlägen der Verschreibungen von Fütterungsarzneimitteln bzw. den entsprechenden Daten in einer Software.

Ich/Wir habe(n) obige Erklärung gelesen und bin/sind damit einverstanden.

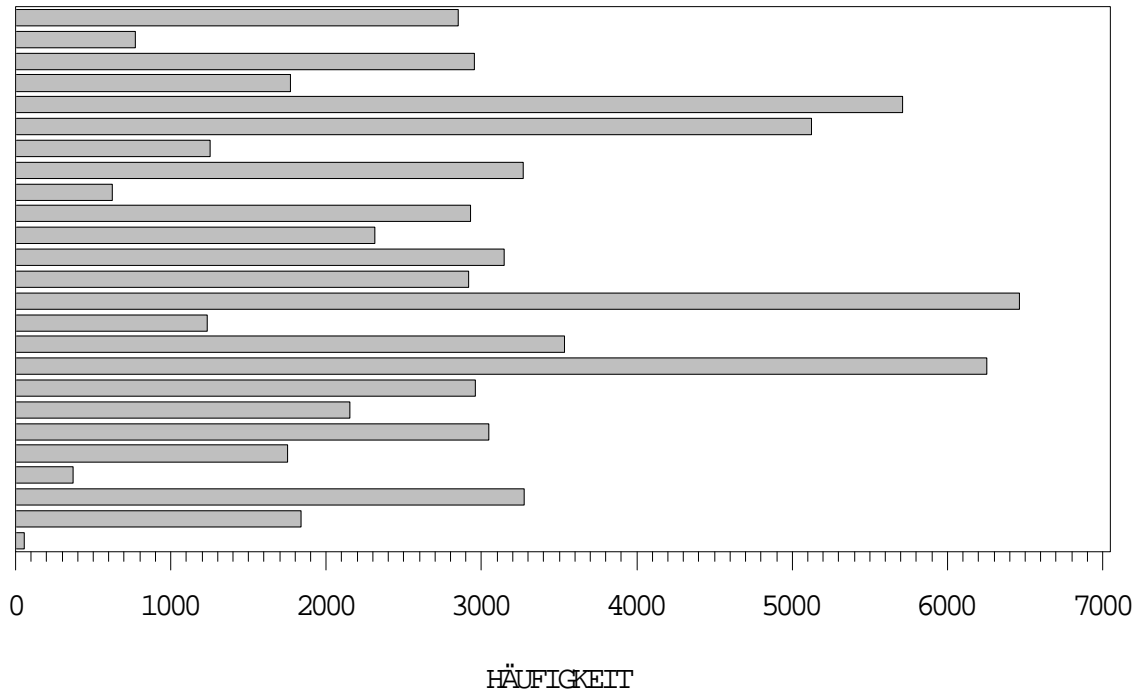
Ort, Datum _____ Unterschrift/Stempel: _____
(Praxis/Klinik/Betrieb)

A.2. Datensätze pro Praxis und Betrieb pro Tierart

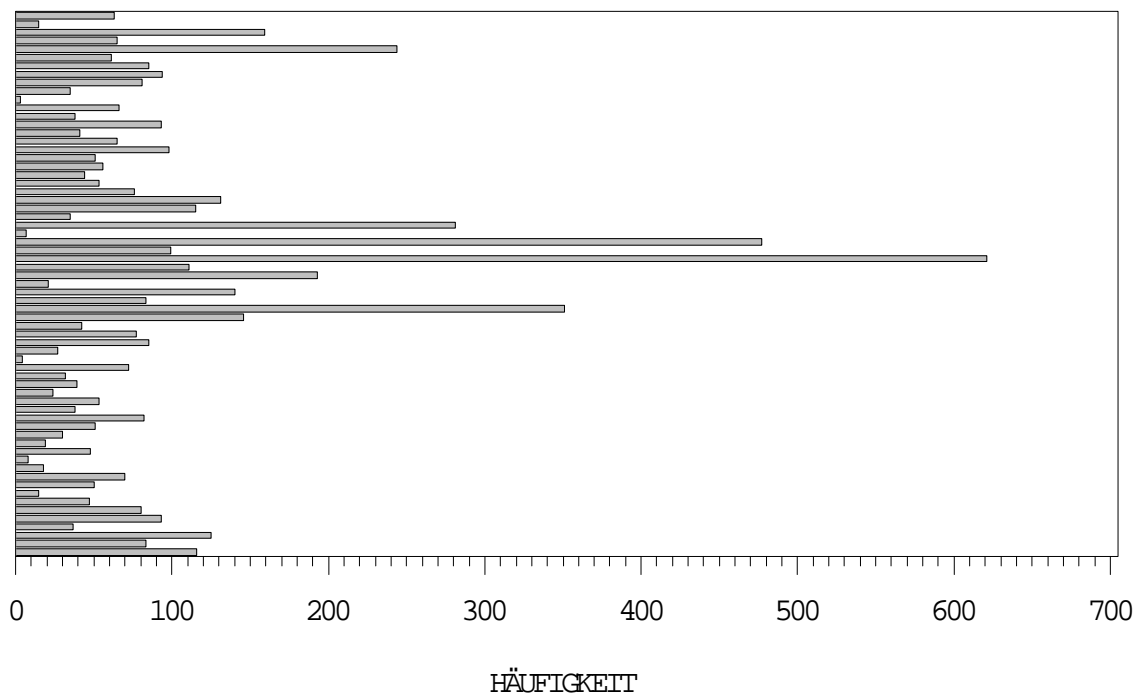
VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics

Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)

Anzahl der erfassten Datensätze pro Tierarztpraxis



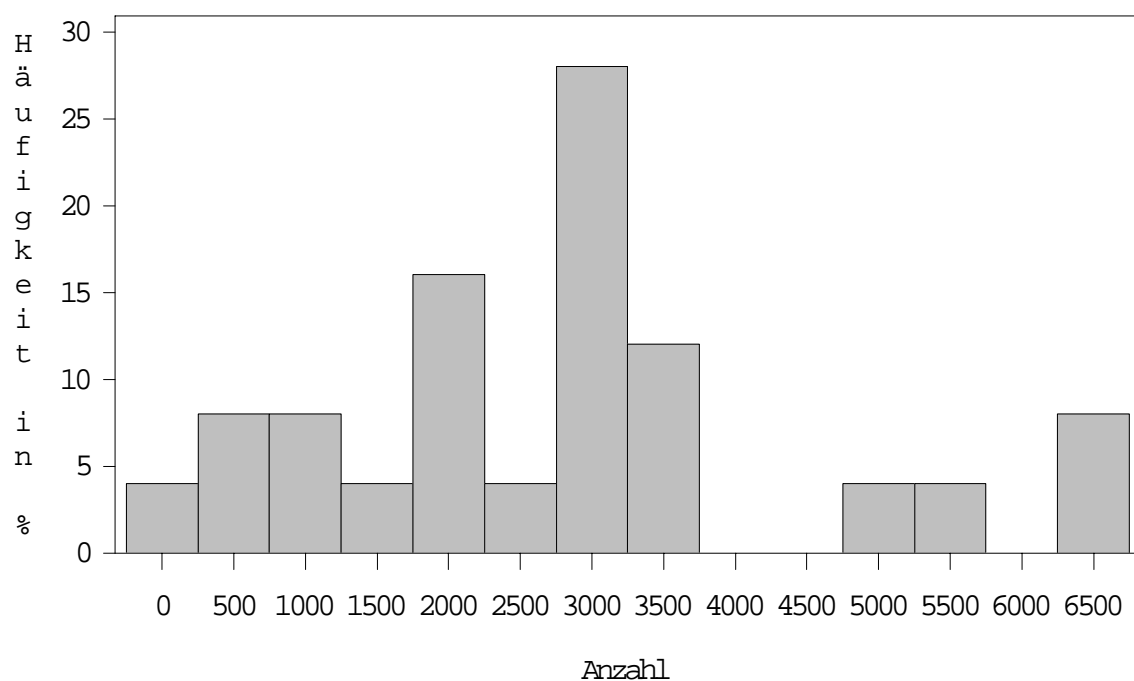
Anzahl der erfassten Datensätze pro Halterbetrieb



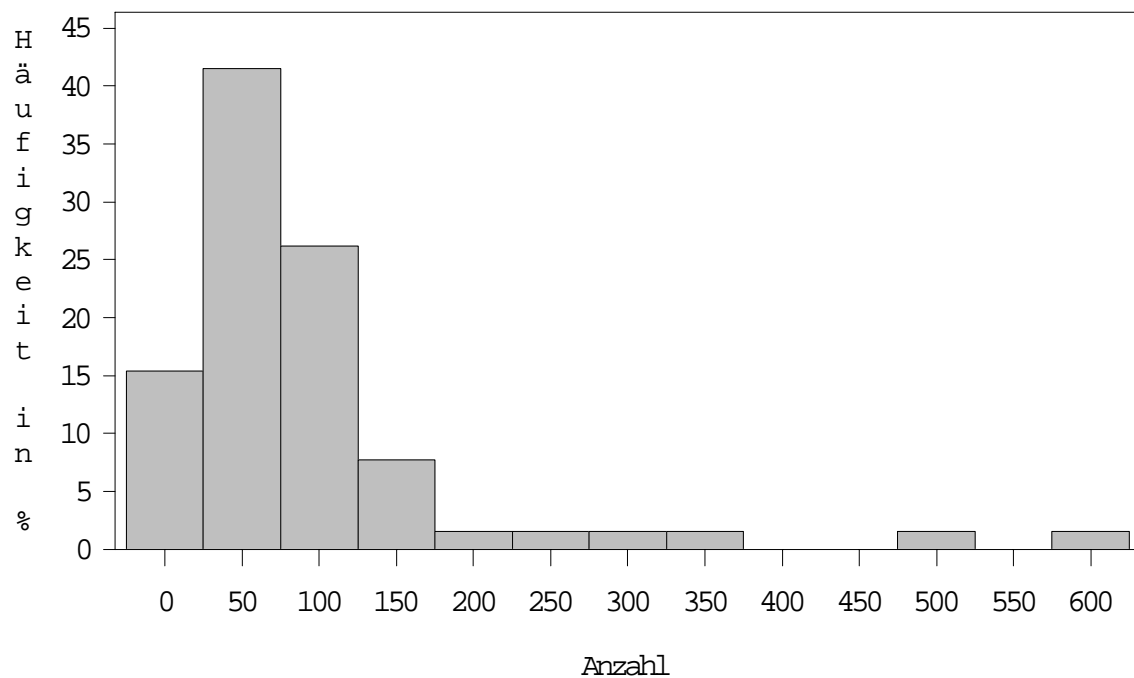
VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics

Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)

Anzahl der Datensätze pro Tierarztpraxis



Anzahl der Datensätze pro Halterbetrieb



A.3. Verbrauchsmengen in kg getrennt nach Tierarten

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Darstellung der Wirkstoffmengen in kg getrennt nach Tierarten und Wirkstoffgruppen

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	Tierart							
		Schwein		Rind		Geflügel		Gesamt	
		kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%
Makrolide	Acetylo-valeryltylo-sin	0,204	0,00	0,204	0,00
	Erythro-mycin	0,640	0,00	2,563	0,06	.	.	3,204	0,01
	Tilmicosin	54,990	0,17	3,925	0,10	4,948	0,19	63,863	0,17
	Tulathro-mycin	3,637	0,01	3,814	0,09	0,001	0,00	7,451	0,02
	Tylosin	1576,926	4,99	88,160	2,19	232,044	9,05	1897,130	4,96
	Gesamt	1636,398	5,17	98,462	2,44	236,993	9,24	1971,852	5,16

		Tierart						Gesamt	
		Schwein		Rind		Geflügel			
		kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%
Beta-Lactame	Wirkstoff								
	Amoxicillin	7032,273	22,24	407,610	10,11	824,189	32,15	8264,072	21,62
	Ampicillin	18,880	0,06	22,339	0,55	145,297	5,67	186,517	0,49
	Benzylpenicillin-Procaïn	194,529	0,62	152,611	3,79	0,001	0,00	347,141	0,91
	Benzylpenicillin (-Kalium, -Natrium)	1,659	0,01	5,131	0,13	90,600	3,53	97,390	0,25
	Benzylpenicillin-Benzathin	24,105	0,08	13,259	0,33	.	.	37,365	0,10
	Cloxacillin	3,686	0,01	32,321	0,80	0,008	0,00	36,015	0,09
	Oxacillin	.	.	2,035	0,05	.	.	2,035	0,01
	Penethamathydrojodid	0,203	0,00	27,825	0,69	.	.	28,028	0,07
	Gesamt	7275,336	23,01	663,131	16,45	1060,095	41,35	8998,562	23,55

		Tierart							
		Schwein		Rind		Geflügel		Gesamt	
		kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%
Aminoglykoside	Wirkstoff								
	Apramycin	7,039	0,02	7,039	0,02
	Dihydrostreptomycin	73,323	0,23	41,183	1,02	.	.	114,506	0,30
	Gentamicin	2,940	0,01	5,057	0,13	.	.	7,997	0,02
	Kanamycin	0,030	0,00	0,030	0,00	.	.	0,060	0,00
	Neomycin (einschl. Framy- cetin)	112,560	0,36	59,056	1,47	71,381	2,78	242,997	0,64
	Spectinomycin	56,394	0,18	14,546	0,36	9,737	0,38	80,677	0,21
	Streptomycin	.	.	0,077	0,00	.	.	0,077	0,00
	Gesamt	252,286	0,80	119,949	2,98	81,118	3,16	453,352	1,19
Fenicole	Wirkstoff								
	Florfenicol	29,318	0,09	28,343	0,70	.	.	57,661	0,15
	Gesamt	29,318	0,09	28,343	0,70	.	.	57,661	0,15
Tetracycline	Wirkstoff								
	Chlortetracyclin	4695,625	14,85	1059,115	26,28	0,204	0,01	5754,944	15,06
	Doxycyclin	31,615	0,10	0,350	0,01	.	.	31,965	0,08
	Oxytetracyclin	513,025	1,62	45,718	1,13	231,900	9,05	790,642	2,07
	Tetracyclin	11915,523	37,68	834,336	20,70	291,614	11,38	13041,474	34,13
	Gesamt	17155,788	54,25	1939,519	48,12	523,719	20,43	19619,025	51,34

		Tierart							
		Schwein		Rind		Geflügel		Gesamt	
		kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%
Lincosamide	Wirkstoff								
	Lincomycin	298,376	0,94	18,899	0,47	4,867	0,19	322,142	0,84
	Pirlimycin	.	.	0,022	0,00	.	.	0,022	0,00
	Gesamt	298,376	0,94	18,921	0,47	4,867	0,19	322,164	0,84
Polypeptide	Wirkstoff								
	Colistin	619,410	1,96	34,663	0,86	474,500	18,51	1128,573	2,95
	Gesamt	619,410	1,96	34,663	0,86	474,500	18,51	1128,573	2,95

		Tierart						Gesamt	
		Schwein		Rind		Geflügel			
		kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%
Sulfona- mide	Wirkstoff								
	Sulfaclozin	24,262	0,95	24,262	0,06
	Sulfadiazin	2057,100	6,51	508,482	12,62	33,420	1,30	2599,002	6,80
	Sulfadimethoxin	10,050	0,03	50,385	1,25	.	.	60,435	0,16
	Sulfadimidin	536,698	1,70	54,461	1,35	.	.	591,160	1,55
	Sulfadoxin	17,616	0,06	10,061	0,25	0,480	0,02	28,157	0,07
	Sulfamerazin	233,084	0,74	233,084	0,61
	Sulfamethoxazol	0,100	0,00	0,100	0,00
	Sulfamethoxypyridazin	0,688	0,00	0,093	0,00	.	.	0,780	0,00
	Sulfathiazol	3,355	0,01	3,340	0,08	.	.	6,695	0,02
	Sulfonamidkondensa- tionsprodukt	.	.	0,053	0,00	.	.	0,053	0,00
	Gesamt	2858,591	9,04	626,874	15,55	58,262	2,27	3543,726	9,27
Trime- thoprim	Wirkstoff								
	Trimethoprim	1156,097	3,66	460,767	11,43	8,800	0,34	1625,663	4,25
	Gesamt	1156,097	3,66	460,767	11,43	8,800	0,34	1625,663	4,25

		Tierart							
		Schwein		Rind		Geflügel		Gesamt	
		kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%
Fluochino- lone	Wirkstoff								
	Danofloxacin	4,623	0,01	1,929	0,05	.	.	6,552	0,02
	Difloxacin	.	.	0,582	0,01	.	.	0,582	0,00
	Enrofloxacin	11,183	0,04	12,808	0,32	37,902	1,48	61,892	0,16
	Marbofloxacin	6,435	0,02	4,119	0,10	.	.	10,554	0,03
	Gesamt	22,240	0,07	19,437	0,48	37,902	1,48	79,580	0,21
Cepha- losporine	Wirkstoff								
	Cefacetril (Milch)	.	.	0,200	0,00	.	.	0,200	0,00
	Cefalexin (Cephalexin)	0,000	0,00	0,423	0,01	.	.	0,423	0,00
	Cefapirin	.	.	3,313	0,08	.	.	3,313	0,01
	Cefazolin (Milch)	.	.	0,057	0,00	.	.	0,057	0,00
	Cefoperazon (Fleisch)	0,000	0,00	0,252	0,01	.	.	0,253	0,00
	Cefquinom	3,968	0,01	7,203	0,18	.	.	11,171	0,03
	Ceftiofur	4,172	0,01	9,073	0,23	.	.	13,245	0,03
	Gesamt	8,140	0,03	20,522	0,51	.	.	28,662	0,08

		Tierart							
		Schwein		Rind		Geflügel		Gesamt	
		kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%
Pleuromu- tiline	Wirkstoff								
	Tiamulin	309,402	0,98	.	.	77,354	3,02	386,756	1,01
	Valnemulin	0,195	0,00	0,195	0,00
	Gesamt	309,597	0,98	.	.	77,354	3,02	386,951	1,01
Gesamt		31621,577	100,00	4030,587	100,00	2563,608	100,00	38215,772	100,00

A.4. Verbrauchsmengen nach Indikationsstellung

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Darstellung der Verbrauchsmengen in kg nach Diagnosegruppen mit Wirkstoffgruppen - Rind

	Rind									
	keine Angabe		Atemwegserkrankung		Hauterkrankung		Darmerkrankung		Gelenkerkrankung	
	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%
Wirkstoffgruppe										
Makrolide	0,045	12,10	84,068	3,01	0,065	0,05	0,025	0,01	0,070	0,10
Beta-Lactame	0,203	54,66	274,325	9,83	6,236	5,12	6,451	3,50	13,790	19,70
Aminoglykoside	0,092	24,63	29,371	1,05	2,043	1,68	31,243	16,96	6,872	9,82
Fenicole	.	.	24,689	0,89	0,008	0,01	0,131	0,07	.	.
Tetracycline	0,004	1,08	1485,622	53,26	107,704	88,44	19,981	10,84	46,669	66,67
Lincosamide	.	.	5,790	0,21	2,391	1,96	0,747	0,41	0,217	0,31
Polypeptide	.	.	1,705	0,06	0,001	0,00	31,593	17,15	.	.
Sulfonamide	0,013	3,42	489,951	17,56	0,263	0,22	66,558	36,12	0,242	0,35
Trimethoprim	0,013	3,42	386,319	13,85	0,191	0,16	25,085	13,61	0,194	0,28
Fluochinolone	0,000	0,05	6,415	0,23	0,012	0,01	2,369	1,29	0,084	0,12
Cephalosporine	0,002	0,65	1,350	0,05	2,864	2,35	0,078	0,04	1,862	2,66
Gesamt	0,372	100,00	2789,604	100,00	121,778	100,00	184,262	100,00	70,000	100,00

	Rind									
	ZNS-Erkrankung		Eutererkrankung		Reproduktionsorgane		sonstige		Gesamt	
	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%
Wirkstoffgruppe										
Makrolide	.	.	10,079	4,62	0,050	0,09	4,059	0,69	98,462	2,44
Beta-Lactame	0,029	54,37	153,777	70,55	13,156	23,75	195,164	33,01	663,131	16,45
Aminoglykoside	0,005	9,48	21,289	9,77	1,095	1,98	27,939	4,73	119,949	2,98
Fenicole	.	.	0,034	0,02	.	.	3,482	0,59	28,343	0,70
Tetracycline	0,017	33,02	0,633	0,29	9,698	17,51	269,191	45,54	1939,519	48,12
Lincosamide	.	.	7,764	3,56	0,014	0,03	1,998	0,34	18,921	0,47
Polypeptide	.	.	0,696	0,32	0,027	0,05	0,640	0,11	34,663	0,86
Sulfonamide	.	.	4,335	1,99	14,856	26,82	50,656	8,57	626,874	15,55
Trimethoprim	.	.	3,362	1,54	14,609	26,37	30,994	5,24	460,767	11,43
Fluochinolone	0,000	0,57	7,579	3,48	0,288	0,52	2,689	0,45	19,437	0,48
Cephalosporine	0,001	2,56	8,424	3,86	1,603	2,89	4,336	0,73	20,522	0,51
Gesamt	0,053	100,00	217,971	100,00	55,398	100,00	591,150	100,00	4030,587	100,00

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Darstellung der Verbrauchsmengen in kg nach Diagnosegruppen mit Wirkstoffgruppen - Schwein

	Schwein									
	keine Angabe		Atemwegserkrankung		Hauterkrankung		Darmerkrankung		Gelenkerkrankung	
	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%
Wirkstoffgruppe										
Makrolide	.	.	194,544	1,05	0,009	0,01	1343,067	28,49	0,178	0,40
Beta-Lactame	0,509	10,76	3353,308	18,02	55,455	47,88	1522,846	32,31	23,336	52,77
Aminoglykoside	0,011	0,24	66,402	0,36	6,609	5,71	127,748	2,71	13,292	30,06
Fenicole	.	.	25,055	0,13	0,030	0,03	0,060	0,00	.	.
Tetracycline	.	.	11874,427	63,79	12,754	11,01	327,534	6,95	3,660	8,28
Lincosamide	.	.	38,012	0,20	1,115	0,96	252,309	5,35	0,484	1,09
Polypeptide	.	.	12,045	0,06	.	.	556,009	11,80	.	.
Sulfonamide	3,500	74,05	2147,459	11,54	19,861	17,15	184,519	3,91	2,563	5,80
Trimethoprim	0,700	14,81	830,536	4,46	19,861	17,15	158,953	3,37	0,163	0,37
Fluochinolone	0,004	0,07	7,865	0,04	0,038	0,03	2,800	0,06	0,027	0,06
Cephalosporine	0,003	0,06	3,257	0,02	0,085	0,07	0,103	0,00	0,410	0,93
Pleuromutiline	.	.	60,778	0,33	0,001	0,00	237,824	5,05	0,109	0,25
Gesamt	4,726	100,00	18613,687	100,00	115,819	100,00	4713,773	100,00	44,224	100,00

Wirkstoffgruppe	Schwein									
	ZNS-Erkrankung		Eutererkrankung		Reproduktionsorgane		sonstige		Gesamt	
	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%
Makrolide	.	.	0,004	0,16	15,681	6,03	82,915	1,05	1636,398	5,17
Beta-Lactame	1,059	93,36	2,244	91,27	63,235	24,31	2253,343	28,65	7275,336	23,01
Aminoglykoside	0,040	3,53	0,120	4,86	6,247	2,40	31,817	0,40	252,286	0,80
Fenicole	.	.	0,012	0,49	0,515	0,20	3,647	0,05	29,318	0,09
Tetracycline	.	.	0,001	0,06	38,592	14,84	4898,819	62,28	17155,788	54,25
Lincosamide	.	.	0,006	0,25	0,070	0,03	6,379	0,08	298,376	0,94
Polypeptide	.	.	0,003	0,12	0,233	0,09	51,121	0,65	619,410	1,96
Sulfonamide	84,124	32,34	416,564	5,30	2858,591	9,04
Trimethoprim	43,976	16,91	101,907	1,30	1156,097	3,66
Fluochinolone	0,032	2,79	0,058	2,35	6,281	2,41	5,136	0,07	22,240	0,07
Cephalosporine	0,004	0,32	0,011	0,44	1,174	0,45	3,094	0,04	8,140	0,03
Pleuromutiline	10,885	0,14	309,597	0,98
Gesamt	1,134	100,00	2,459	100,00	260,128	100,00	7865,627	100,00	31621,577	100,00

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Darstellung der Verbrauchsmengen in kg nach Diagnosegruppen mit Wirkstoffgruppen - Geflügel

Wirkstoffgruppe	Geflügel									
	keine Angabe		Atemwegserkrankung		Darmerkrankung		sonstige		Gesamt	
	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%	kg	Spalten-%
Makrolide	.	.	124,059	13,87	3,000	0,23	109,934	28,62	236,993	9,24
Beta-Lactame	0,008	100,00	166,151	18,57	745,300	58,01	148,636	38,69	1060,095	41,35
Aminoglykoside	55,147	4,29	25,970	6,76	81,118	3,16
Tetracycline	.	.	470,812	52,62	8,000	0,62	44,906	11,69	523,719	20,43
Lincosamide	0,035	0,00	4,832	1,26	4,867	0,19
Polypeptide	.	.	3,000	0,34	445,500	34,68	26,000	6,77	474,500	18,51
Sulfonamide	.	.	32,080	3,59	23,159	1,80	3,023	0,79	58,262	2,27
Trimethoprim	.	.	6,880	0,77	.	.	1,920	0,50	8,800	0,34
Fluochinolone	.	.	19,202	2,15	3,000	0,23	15,700	4,09	37,902	1,48
Pleuromutiline	.	.	72,496	8,10	1,619	0,13	3,238	0,84	77,354	3,02
Gesamt	0,008	100,00	894,681	100,00	1284,760	100,00	384,159	100,00	2563,608	100,00

A.5. Anzahl und Dosierung pro Indikation

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Durchschnittliche Anzahl und Dosierungen der Anwendung pro Diagnosegruppe - Rind

		Atemwegserkrankung		Darmerkrankung		sonstige Erkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Wirkstoffgruppe	Wirkstoff						
Makrolide	Erythromycin	4	12,92	.	.	407	10,89
	Tilmicosin	1547	12,51	2	12,99	40	12,15
	Tulathromycin	9041	2,73	12	3,39	200	3,57
	Tylosin	20459	15,1	26	11,09	4201	13,3
	Gesamt	31051	4,03	40	6,98	4848	11,91
Beta-Lactame	Wirkstoff						
	Amoxicillin	82491	16,36	3134	9,93	48540	8,2
	Ampicillin	36	30,19	.	.	24	13,62
	Benzympenicillin-Procaïn	931	27,42	24	17,16	8314	17,66
	Benzympenicillin (-Kalium, -Natrium)	7	18
	Cloxacillin	20	7,45
	Penethamathydrojodid	7	27,92	.	.	3429	14,38
	Gesamt	83465	17,54	3158	10,37	60334	12,17

		Atemwegserkrankung		Darmerkrankung		sonstige Erkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Aminoglykoside	Wirkstoff						
	Gentamicin	3447	5,92	4389	4,51	1645	4,28
	Kanamycin	6	7,07	.	.	4	5
	Neomycin (einschl. Framycetin)	2160	14,03	59592	6,93	140	62,49
	Spectinomycin	10	6,2	2	13,7	68	5,79
	Gesamt	5623	6,01	63983	4,88	1857	4,45
Fenicole	Wirkstoff						
	Florfenicol	11563	23,22	106	18,47	1163	19,93
	Gesamt	11563	23,22	106	18,47	1163	19,93
Tetracycline	Wirkstoff						
	Chlortetracyclin	138296	50,56	2261	80,04	2579	133,91
	Doxycyclin	280	14,12
	Oxytetracyclin	13179	22,13	28	12,84	1502	15,37
	Tetracyclin	135189	59,7	738	23,96	52597	51,2
	Gesamt	286944	44,45	3027	35,57	56678	18,61
Lincosamide	Wirkstoff						
	Lincomycin	168	11,59	600	9,2	1179	5,52
	Gesamt	168	11,59	600	9,2	1179	5,52

		Atemwegserkrankung		Darmerkrankung		sonstige Erkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Polypeptide	Wirkstoff						
	Colistin	3102	6,02	39626	9,01	836	2,83
	Gesamt	3102	6,02	39626	9,01	836	2,83
Sulfonamide	Wirkstoff						
	Sulfadimidin	3084	58,75	490	154,24	406	129,24
	Sulfamethoxypyridazin	3	61,65
	Gesamt	3084	58,75	490	154,24	409	89,27
Fluochinolone	Wirkstoff						
	Danofloxacin	2692	3,17	480	3,66	830	1,81
	Difloxacin	983	6,77	6	10,42	15	8,5
	Enrofloxacin	13380	3,56	10422	2,81	4810	3,88
	Marbofloxacin	2000	2,34	640	1,16	3815	2,15
	Gesamt	19055	3,45	11548	2,4	9470	2,95
Cephalosporine	Wirkstoff						
	Cefoperazon (Fleisch)	13	0,68
	Cefquinom	3841	1,71	190	1,21	6742	1,31
	Ceftiofur	873	1,77	25	1,68	9566	1,73
	Gesamt	4714	1,73	215	1,32	16321	1,51
Gesamt		448769	8,33	122793	3,55	153095	4,45

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Durchschnittliche Anzahl und Dosierungen der Anwendung pro Diagnosegruppe - Schwein

		Atemwegserkrankung		Darmerkrankung		sonstige Erkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Wirkstoffgruppe	Wirkstoff						
Makrolide	Acetylisovaleryltylosin	.	.	1092	3,74	.	.
	Erythromycin	1087	12,99
	Tilmicosin	178844	12,71
	Tulathromycin	63321	3,93	3	23,57	7611	4,25
	Tylosin	217832	17,25	2839118	13,09	422454	10,45
	Gesamt	459997	9,05	2840213	13,08	431152	9,64
Beta-Lactame	Wirkstoff						
	Amoxicillin	2005049	28,13	1244884	26,63	2179964	25,69
	Ampicillin	16388	17,56	2209	20,84	10469	11,78
	Benzylpenicillin-Procain	40495	33	901	22,25	98833	26,66
	Benzylpenicillin (-Kalium, -Natrium)	540	37,04	.	.	28650	9,02
	Cloxacillin	.	.	5	800,02	12	92,58
	Penethamathydrojodid	4	9,55
	Gesamt	2062472	28,81	1247999	26,64	2317932	25,72

		Atemwegserkrankung		Darmerkrankung		sonstige Erkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Aminoglykoside	Wirkstoff						
	Apramycin	.	.	45386	6,95	9350	7,73
	Gentamicin	7128	5,98	18241	5,61	14901	5,38
	Kanamycin	16	6,95	.	.	100	20
	Neomycin (einschl. Framycetin)	.	.	273625	12,78	1000	139,99
	Spectinomycin	1	11,11	18935	8	4	3,04
	Gesamt	7145	6,05	356187	8,25	25355	5,63
Fenicole	Wirkstoff						
	Florfenicol	38936	21,32	40	30,01	3718	22,72
	Gesamt	38936	21,32	40	30,01	3718	22,72
Tetracycline	Wirkstoff						
	Chlortetracyclin	1315438	31,31	58616	31,64	329216	67,42
	Doxycyclin	37095	11,41	.	.	43620	6,53
	Oxytetracyclin	42679	24,37	62	23,57	15184	22,33
	Tetracyclin	4142529	55,59	114705	49,92	596295	57,49
	Gesamt	5537741	39,38	173383	42,23	984315	41,59
Lincosamide	Wirkstoff						
	Lincomycin	49249	13	606951	9,58	13933	12,43
	Gesamt	49249	13	606951	9,58	13933	12,43

		Atemwegserkrankung		Darmerkrankung		sonstige Erkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Polypeptide	Wirkstoff						
	Colistin	17628	7,21	2684278	7,56	348048	4,97
	Gesamt	17628	7,21	2684278	7,56	348048	4,97
Sulfonamide	Wirkstoff						
	Sulfadimidin	91813	68,36	2000	23,17	7245	14,34
	Sulfamethoxypyridazin	36	57,86
	Gesamt	91813	68,36	2000	23,17	7281	31,13
Fluochinolone	Wirkstoff						
	Danofloxacin	45137	1,97	3187	1,9	14855	1,91
	Enrofloxacin	24405	3,77	65917	3,18	25055	3,66
	Marbofloxacin	18821	2,34	33384	2,25	28838	2,53
	Gesamt	88363	2,49	102488	2,89	68748	2,87
Cephalosporine	Wirkstoff						
	Cefquinom	29082	1,48	2345	3,43	38432	1,76
	Ceftiofur	57085	4,67	900	2,92	69065	2,84
	Gesamt	86167	2,31	3245	3,31	107497	1,92

		Atemwegserkrankung		Darmerkrankung		sonstige Erkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Pleuromutiline	Wirkstoff						
	Tiamulin	147403	9,3	633314	9,54	35666	9,52
	Valnemulin	.	.	3568	0,72	.	.
	Gesamt	147403	9,3	636882	9,33	35666	9,52
Gesamt		8586914	17,96	8653666	9,24	4343645	12,59

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Durchschnittliche Anzahl und Dosierungen der Anwendung pro Diagnosegruppe - Geflügel

		Atemwegserkrankung		Darmerkrankung		sonstige Erkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Wirkstoffgruppe	Wirkstoff						
Makrolide	Tylosin	168000	16,14	240000	12,17	300000	26,46
	Gesamt	168000	16,14	240000	12,17	300000	26,46
Beta-Lactame	Wirkstoff						
	Amoxicillin	200000	21,75
	Ampicillin	910000	26,4	450000	20,19	350005	2,55
	Benzylpenicillin-Procaïn	1	599,93
	Benzylpenicillin (-Kalium, -Natrium)	.	.	137000	17,19	312000	8,78
	Gesamt	910000	26,4	587000	18,14	862006	13,67
Tetracycline	Wirkstoff						
	Chlortetracyclin	800	232,27
	Tetracyclin	91500	20,2
	Gesamt	92300	102,87
Polypeptide	Wirkstoff						
	Colistin	.	.	3131000	19,59	90000	11,11
	Gesamt	.	.	3131000	19,59	90000	11,11

		Atemwegserkrankung		Darmerkrankung		sonstige Erkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Fluochinolone	Wirkstoff						
	Enrofloxacin	1180300	1,45	656000	1,23	930000	1,47
	Gesamt	1180300	1,45	656000	1,23	930000	1,47
Gesamt		2350600	8,34	4614000	14,26	2182006	5,21

A.6. Anzahl und durchschnittliche Dosierungen (mg/kg KG) pro Indikation

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Durchschnittliche Anzahl und Dosierungen der Anwendung pro Indikation - Rind

		keine Angabe		Atemwegserkrankung		Hauterkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Wirkstoffgruppe	Wirkstoff						
Makrolide	Erythromycin	.	.	4	12,92	.	.
	Tilmicosin	.	.	1547	12,51	.	.
	Tulathromycin	.	.	9041	2,73	1	1,25
	Tylosin	9	52,5	20459	15,1	12	10,92
	Gesamt	9	52,5	31051	4,03	13	7,08

		keine Angabe		Atemwegserkrankung		Hauterkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Beta-Lactame	Wirkstoff						
	Amoxicillin	.	.	82491	16,36	353	9,73
	Ampicillin	.	.	36	30,19	16	15,41
	Benzylpenicillin-Procaïn	12	31,25	931	27,42	417	18,01
	Benzylpenicillin (-Kalium, -Natrium)	1	18
	Cloxacillin	1	39,2
	Penethamathydrojodid	.	.	7	27,92	.	.
	Gesamt	13	33,7	83465	17,53	787	13,2
Aminoglykoside	Wirkstoff						
	Gentamicin	.	.	3447	5,92	1	3,75
	Kanamycin	.	.	6	7,07	.	.
	Neomycin (einschl. Framycetin)	.	.	2160	14,03	.	.
	Spectinomycin	.	.	10	6,2	1	5
	Gesamt	.	.	5623	6,01	2	4,33
Fenicole	Wirkstoff						
	Florfenicol	.	.	11563	23,22	1	15
	Gesamt	.	.	11563	23,22	1	15

		keine Angabe		Atemwegserkrankung		Hauterkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Tetracycline	Wirkstoff						
	Chlortetracyclin	.	.	138296	50,57	.	.
	Doxycyclin	.	.	280	14,12	.	.
	Oxytetracyclin	1	49,99	13179	22,13	86	16,36
	Tetracyclin	.	.	135189	59,7	.	.
	Gesamt	1	49,99	286944	44,46	86	16,36
Lincosamide	Wirkstoff						
	Lincomycin	.	.	168	11,59	493	1,65
	Gesamt	.	.	168	11,59	493	1,65
Polypeptide	Wirkstoff						
	Colistin	.	.	3102	6,02	.	.
	Gesamt	.	.	3102	6,02	.	.
Sulfonamide	Wirkstoff						
	Sulfadimidin	.	.	3084	58,76	.	.
	Sulfamethoxypyridazin
	Gesamt	.	.	3084	58,76	.	.

		keine Angabe		Atemwegserkrankung		Hauterkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Fluochinolone	Wirkstoff						
	Danofloxacin	.	.	2692	3,17	7	0,94
	Difloxacin	.	.	983	6,77	.	.
	Enrofloxacin	.	.	13380	3,56	3	2,11
	Marbofloxacin	1	2,5	2000	2,34	6	3,33
	Gesamt	1	2,5	19055	3,45	16	1,97
Cephalosporine	Wirkstoff						
	Cefoperazon (Fleisch)	3	2,5
	Cefquinom	9	2,98	3841	1,71	361	1,81
	Ceftiofur	.	.	873	1,77	2832	1,78
	Gesamt	12	2,85	4714	1,73	3193	1,79
Gesamt		36	13,75	448769	8,33	4591	2,84

		Darmerkrankung		Gelenkserkrankung		ZNS-Erkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Wirkstoffgruppe	Wirkstoff						
Makrolide	Erythromycin
	Tilmicosin	2	12,99
	Tulathromycin	12	3,39	1	1,4	.	.
	Tylosin	26	11,09	18	13,5	.	.
	Gesamt	40	6,98	19	7,66	.	.
Beta-Lactame	Wirkstoff						
	Amoxicillin	3134	9,93	327	15,31	13	25
	Ampicillin	.	.	4	10	.	.
	Benzylpenicillin-Procaïn	24	17,16	862	15,13	.	.
	Benzylpenicillin (-Kalium, -Natrium)	.	.	4	18	.	.
	Cloxacillin
	Penethamathydrojodid	1	9,55
	Gesamt	3158	10,37	1197	15,23	14	18,14

		Darmerkrankung		Gelenkserkrankung		ZNS-Erkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Aminoglykoside	Wirkstoff						
	Gentamicin	4389	4,51	38	3,92	.	.
	Kanamycin
	Neomycin (einschl. Framycetin)	59592	6,93
	Spectinomycin	2	13,7	11	6,41	.	.
	Gesamt	63983	4,88	49	5,44	.	.
Fenicole	Wirkstoff						
	Florfenicol	106	18,47
	Gesamt	106	18,47
Tetracycline	Wirkstoff						
	Chlortetracyclin	2261	80,04	17	115,61	.	.
	Doxycyclin
	Oxytetracyclin	28	12,84	64	19,43	3	10,32
	Tetracyclin	738	23,96
	Gesamt	3027	35,58	81	21,87	3	10,32
Lincosamide	Wirkstoff						
	Lincomycin	600	9,19	171	4,03	.	.
	Gesamt	600	9,19	171	4,03	.	.

		Darmerkrankung		Gelenkserkrankung		ZNS-Erkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Polypeptide	Wirkstoff						
	Colistin	39626	9
	Gesamt	39626	9
Sulfonamide	Wirkstoff						
	Sulfadimidin	490	154,28
	Sulfamethoxypyridazin
	Gesamt	490	154,28
Fluochinolone	Wirkstoff						
	Danofloxacin	480	3,66	5	3,75	.	.
	Difloxacin	6	10,42
	Enrofloxacin	10422	2,81	12	4	.	.
	Marbofloxacin	640	1,16	38	1,83	1	3,75
	Gesamt	11548	2,4	55	2,5	1	3,75
Cephalosporine	Wirkstoff						
	Cefoperazon (Fleisch)
	Cefquinom	190	1,21	315	1,9	7	2,53
	Ceftiofur	25	1,68	1849	1,76	.	.
	Gesamt	215	1,32	2164	1,78	7	2,53
Gesamt		122793	3,55	3736	3,63	25	7,25

		Eutererkrankung		Reproduktionsorgane		sonstige	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Wirkstoffgruppe	Wirkstoff						
Makrolide	Erythromycin	256	9,65	2	10	149	12,76
	Tilmicosin	40	12,15
	Tulathromycin	198	3,81
	Tylosin	1282	13,89	6	13,33	2874	10,46
	Gesamt	1538	13,05	8	11,55	3261	9,44
Beta-Lactame	Wirkstoff						
	Amoxicillin	419	6,12	494	5,92	46934	8,62
	Ampicillin	4	10
	Benzylpenicillin-Procaïn	1629	18,51	143	15,98	5251	17,77
	Benzylpenicillin (-Kalium, -Natrium)	2	18
	Cloxacillin	18	4	.	.	1	4,9
	Penethamathydrojodid	3413	14,35	7	19,1	8	17,29
	Gesamt	5479	13,72	644	6,73	52200	11,53

		Eutererkrankung		Reproduktionsorgane		sonstige	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Aminoglykoside	Wirkstoff						
	Gentamicin	244	3,71	286	3,72	1076	4,67
	Kanamycin	.	.	4	5	.	.
	Neomycin (einschl. Framycetin)	140	62,5
	Spectinomycin	34	5,08	.	.	22	6,32
	Gesamt	278	3,89	290	3,75	1238	4,81
Fenicole	Wirkstoff						
	Florfenicol	3	18,64	.	.	1159	20
	Gesamt	3	18,64	.	.	1159	20
Tetracycline	Wirkstoff						
	Chlortetracyclin	2562	136,96
	Doxycyclin
	Oxytetracyclin	90	10,96	211	13,26	1047	17,19
	Tetracyclin	.	.	10	19,88	52587	54,23
	Gesamt	90	10,96	221	13,4	56196	23,12
Lincosamide	Wirkstoff						
	Lincomycin	4	4,9	.	.	511	10,55
	Gesamt	4	4,9	.	.	511	10,55

		Eutererkrankung		Reproduktionsorgane		sonstige	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Polypeptide	Wirkstoff						
	Colistin	527	2,86	10	3,94	299	1,98
	Gesamt	527	2,86	10	3,94	299	1,98
Sulfonamide	Wirkstoff						
	Sulfadimidin	406	129,24
	Sulfamethoxypyridazin	1	62,5	1	62,5	1	59,99
	Gesamt	1	62,5	1	62,5	407	106,68
Fluochinolone	Wirkstoff						
	Danofloxacin	543	1,63	36	1,76	239	2,15
	Difloxacin	15	8,51
	Enrofloxacin	2838	3,9	89	3,7	1868	3,89
	Marbofloxacin	2860	2,17	70	2,42	839	2,07
	Gesamt	6241	2,94	195	2,82	2961	3
Cephalosporine	Wirkstoff						
	Cefoperazon (Fleisch)	10	0,35
	Cefquinom	3666	1,28	631	1,15	1753	1,24
	Ceftiofur	98	2,07	591	1,56	4196	1,7
	Gesamt	3764	1,3	1222	1,32	5959	1,55
Gesamt		17925	4,32	2591	3,69	124191	5,34

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Durchschnittliche Anzahl und Dosierungen der Anwendung pro Diagnosegruppe – Schwein

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	keine Angabe		Atemwegserkrankung		Hauterkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Makrolide	Acetylisovaleryltylosin
	Erythromycin
	Tilmicosin	.	.	178844	12,71	.	.
	Tulathromycin	.	.	63321	3,93	.	.
	Tylosin	.	.	217832	17,25	9	18,45
	Gesamt	.	.	459997	9,06	9	18,45
Beta-Lactame	Wirkstoff						
	Amoxicillin	.	.	2005049	28,13	53654	26,08
	Ampicillin	.	.	16388	17,55	4	27,78
	Benzylpenicillin-Procain	3630	6,93	40495	33,01	3473	36,71
	Benzylpenicillin (-Kalium, -Natrium)	.	.	540	37,04	.	.
	Cloxacillin
	Penethamathydrojodid
	Gesamt	3630	6,93	2062472	28,81	57131	34,79

		keine Angabe		Atemwegserkrankung		Hauterkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Aminoglykoside	Wirkstoff						
	Apramycin
	Gentamicin	.	.	7128	5,98	.	.
	Kanamycin	.	.	16	6,94	.	.
	Neomycin (einschl. Framycetin)
	Spectinomycin	.	.	1	11,11	.	.
	Gesamt	.	.	7145	6,05	.	.
Fenicole	Wirkstoff						
	Florfenicol	.	.	38936	21,31	33	18,18
	Gesamt	.	.	38936	21,31	33	18,18
Tetracycline	Wirkstoff						
	Chlortetracyclin	.	.	1315438	31,3	.	.
	Doxycyclin	.	.	37095	11,41	.	.
	Oxytetracyclin	.	.	42679	24,38	38	13,03
	Tetracyclin	.	.	4142529	55,58	700	105,61
	Gesamt	.	.	5537741	39,38	738	16,92
Lincosamide	Wirkstoff						
	Lincomycin	.	.	49249	13,01	.	.
	Gesamt	.	.	49249	13,01	.	.

		keine Angabe		Atemwegserkrankung		Hauterkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Polypeptide	Wirkstoff						
	Colistin	.	.	17628	7,21	.	.
	Gesamt	.	.	17628	7,21	.	.
Sulfonamide	Wirkstoff						
	Sulfadimidin	.	.	91813	68,36	.	.
	Sulfamethoxypyridazin
	Gesamt	.	.	91813	68,36	.	.
Fluochinolone	Wirkstoff						
	Danofloxacin	40	2,5	45137	1,97	.	.
	Enrofloxacin	180	1,11	24405	3,77	105	7,02
	Marbofloxacin	.	.	18821	2,34	67	4,18
	Gesamt	220	1,67	88363	2,49	172	4,96
Cephalosporine	Wirkstoff						
	Cefquinom	5	12	29082	1,48	12	8,33
	Ceftiofur	.	.	57085	4,67	1336	7,86
	Gesamt	5	12	86167	2,31	1348	7,94

		keine Angabe		Atemwegserkrankung		Hauterkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Pleuromutiline	Wirkstoff						
	Tiamulin	.	.	147403	9,3	2	8
	Valnemulin
	Gesamt	.	.	147403	9,3	2	8
Gesamt		3855	4,99	8586914	17,96	59433	30,08

		Darmerkrankung		Gelenkserkrankung		ZNS-Erkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Wirkstoffgruppe	Wirkstoff						
Makrolide	Acetylisovaleryltylosin	1092	3,74
	Erythromycin
	Tilmicosin
	Tulathromycin	3	23,57	200	2,83	.	.
	Tylosin	2839118	13,09	786	8,18	.	.
	Gesamt	2840213	13,08	986	6,27	.	.
Beta-Lactame	Wirkstoff						
	Amoxicillin	1244884	26,63	15764	14,12	2265	26,52
	Ampicillin	2209	20,84	1701	19,67	.	.
	Benzylpenicillin-Procaïn	901	22,25	5606	32,76	.	.
	Benzylpenicillin (-Kalium, -Natrium)
	Cloxacillin	5	800,02
	Penethamathydrojodid	4	9,55
	Gesamt	1247999	26,64	23071	25,94	2269	22,92

		Darmerkrankung		Gelenkserkrankung		ZNS-Erkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Aminoglykoside	Wirkstoff						
	Apramycin	45386	6,96
	Gentamicin	18241	5,61
	Kanamycin
	Neomycin (einschl. Framycetin)	273625	12,78
	Spectinomycin	18935	8
	Gesamt	356187	8,25
Fenicole	Wirkstoff						
	Florfenicol	40	30
	Gesamt	40	30
Tetracycline	Wirkstoff						
	Chlortetracyclin	58616	31,64
	Doxycyclin
	Oxytetracyclin	62	23,57	2	16	.	.
	Tetracyclin	114705	49,92
	Gesamt	173383	42,23	2	16	.	.
Lincosamide	Wirkstoff						
	Lincomycin	606951	9,58	462	11,19	.	.
	Gesamt	606951	9,58	462	11,19	.	.

		Darmerkrankung		Gelenkserkrankung		ZNS-Erkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Polypeptide	Wirkstoff						
	Colistin	2684278	7,56
	Gesamt	2684278	7,56
Sulfonamide	Wirkstoff						
	Sulfadimidin	2000	23,17
	Sulfamethoxypyridazin
	Gesamt	2000	23,17
Fluochinolone	Wirkstoff						
	Danofloxacin	3187	1,9	9	3,09	.	.
	Enrofloxacin	65917	3,18	.	.	244	6,98
	Marbofloxacin	33384	2,25	2000	2,38	.	.
	Gesamt	102488	2,89	2009	2,51	244	6,98
Cephalosporine	Wirkstoff						
	Cefquinom	2345	3,43	1384	2,16	40	2
	Ceftiofur	900	2,92	9400	2,29	8	8
	Gesamt	3245	3,31	10784	2,23	48	4

		Darmerkrankung		Gelenkserkrankung		ZNS-Erkrankung	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Pleuromutiline	Wirkstoff						
	Tiamulin	633314	9,54	440	9,93	.	.
	Valnemulin	3568	0,72
	Gesamt	636882	9,33	440	9,93	.	.
Gesamt		8653666	9,24	37754	19,33	2561	12,15

		Eutererkrankung		Reproduktionsorgane		sonstige	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Wirkstoffgruppe	Wirkstoff						
Makrolide	Acetylisovaleryltylosin
	Erythromycin	.	.	152	13,23	935	11,76
	Tilmicosin
	Tulathromycin	.	.	1	2,78	7410	4,45
	Tylosin	2	11,11	99938	5,77	321719	11,23
	Gesamt	2	11,11	100091	7,72	330064	10,09

		Eutererkrankung		Reproduktionsorgane		sonstige	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Beta-Lactame	Wirkstoff						
	Amoxicillin	43	21,27	5315	19,09	2102923	27,01
	Ampicillin	16	15,1	79	15,64	8669	9,71
	Benzylpenicillin-Procaïn	89	55,77	974	32,15	85061	21,99
	Benzylpenicillin (-Kalium, -Natrium)	28650	9,02
	Cloxacillin	.	.	12	92,6	.	.
	Penethamathydrojodid
	Gesamt	148	27,23	6380	22,13	2225303	24,89
Aminoglykoside	Wirkstoff						
	Apramycin	9350	7,73
	Gentamicin	5	8,62	85	6,38	14811	5,08
	Kanamycin	100	20
	Neomycin (einschl. Framycetin)	1000	139,99
	Spectinomycin	4	3,04
	Gesamt	5	8,62	85	6,38	25265	5,4
Fenicole	Wirkstoff						
	Florfenicol	2	28,87	141	18,94	3542	23,72
	Gesamt	2	28,87	141	18,94	3542	23,72

		Eutererkrankung		Reproduktionsorgane		sonstige	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Tetracycline	Wirkstoff						
	Chlortetracyclin	329216	67,44
	Doxycyclin	43620	6,53
	Oxytetracyclin	1	7,72	1929	23,72	13214	21,76
	Tetracyclin	.	.	949	107,47	594646	56,98
	Gesamt	1	7,72	2878	24,81	980696	46,87
Lincosamide	Wirkstoff						
	Lincomycin	13471	13,42
	Gesamt	13471	13,42
Polypeptide	Wirkstoff						
	Colistin	2	2,22	5	2,22	348041	5,03
	Gesamt	2	2,22	5	2,22	348041	5,03
Sulfonamide	Wirkstoff						
	Sulfadimidin	7245	14,34
	Sulfamethoxypyridazin	36	57,88
	Gesamt	7281	31,13

		Eutererkrankung		Reproduktionsorgane		sonstige	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Fluochinolone	Wirkstoff						
	Danofloxacin	.	.	178	1,88	14628	1,9
	Enrofloxacin	116	2,93	9130	3,45	15280	3,95
	Marbofloxacin	5	1,43	3378	2,93	23388	2,3
	Gesamt	121	2,45	12686	3,24	53296	2,58
Cephalosporine	Wirkstoff						
	Cefquinom	24	1,77	7305	1,47	29662	2,02
	Ceftiofur	.	.	32	2,93	58289	2,75
	Gesamt	24	1,77	7337	1,48	87951	2,19
Pleuromutiline	Wirkstoff						
	Tiamulin	35224	9,62
	Valnemulin
	Gesamt	35224	9,62
Gesamt		305	9,74	129603	4,68	4110134	14,27

A.7. Verbrauchsmengen in kg pro Quartal

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Darstellung der Verbrauchsmengen in kg pro Quartal - Rind

	Rind									
	Frühjahr		Sommer		Herbst		Winter		Gesamt	
	kg	Zeilen-%	kg	Zeilen-%	kg	Zeilen-%	kg	Zeilen-%	kg	Zeilen-%
Wirkstoffgruppe										
Makrolide	5,010	5,09	4,830	4,91	34,601	35,14	54,021	54,86	98,462	100,00
Beta-Lactame	170,994	25,79	111,826	16,86	165,626	24,98	214,685	32,37	663,131	100,00
Aminoglykoside	31,475	26,24	28,563	23,81	25,121	20,94	34,789	29,00	119,949	100,00
Fenicole	6,349	22,40	3,867	13,64	7,838	27,66	10,288	36,30	28,343	100,00
Tetracycline	354,008	18,25	291,897	15,05	622,978	32,12	670,636	34,58	1939,519	100,00
Lincosamide	9,524	50,34	2,314	12,23	2,967	15,68	4,115	21,75	18,921	100,00
Polypeptide	10,940	31,56	7,380	21,29	8,364	24,13	7,979	23,02	34,663	100,00
Sulfonamide	163,949	26,15	120,532	19,23	126,439	20,17	215,955	34,45	626,874	100,00
Trimethoprim	120,343	26,12	95,690	20,77	97,137	21,08	147,597	32,03	460,767	100,00
Fluochinolone	4,746	24,42	4,422	22,75	4,324	22,25	5,946	30,59	19,437	100,00
Cephalosporine	4,986	24,30	5,097	24,84	5,069	24,70	5,369	26,16	20,522	100,00
Gesamt	882,324	21,89	676,420	16,78	1100,464	27,30	1371,379	34,02	4030,587	100,00

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Darstellung der Verbrauchsmengen in kg pro Quartal - Schwein

	Schwein									
	Frühjahr		Sommer		Herbst		Winter		Gesamt	
	kg	Zeilen-%	kg	Zeilen-%	kg	Zeilen-%	kg	Zeilen-%	kg	Zeilen-%
Wirkstoffgruppe										
Makrolide	447,979	27,38	439,715	26,87	322,586	19,71	426,118	26,04	1636,398	100,00
Beta-Lactame	1875,743	25,78	1893,296	26,02	1558,187	21,42	1948,109	26,78	7275,336	100,00
Aminoglykoside	55,560	22,02	52,359	20,75	75,098	29,77	69,269	27,46	252,286	100,00
Fenicole	6,188	21,11	6,155	20,99	9,333	31,83	7,643	26,07	29,318	100,00
Tetracycline	4694,452	27,36	4300,569	25,07	3977,304	23,18	4183,463	24,39	17155,788	100,00
Lincosamide	48,452	16,24	67,586	22,65	108,301	36,30	74,036	24,81	298,376	100,00
Polypeptide	169,485	27,36	177,854	28,71	139,104	22,46	132,966	21,47	619,410	100,00
Sulfonamide	671,314	23,48	480,566	16,81	858,615	30,04	848,095	29,67	2858,591	100,00
Trimethoprim	275,288	23,81	217,820	18,84	333,496	28,85	329,492	28,50	1156,097	100,00
Fluochinolone	5,988	26,93	5,752	25,86	4,938	22,20	5,562	25,01	22,240	100,00
Cephalosporine	2,478	30,44	1,857	22,81	1,702	20,91	2,104	25,85	8,140	100,00
Pleuromutiline	82,572	26,67	53,999	17,44	84,016	27,14	89,011	28,75	309,597	100,00
Gesamt	8335,499	26,36	7697,528	24,34	7472,682	23,63	8115,868	25,67	31621,577	100,00

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Darstellung der Verbrauchsmengen in kg pro Quartal - Geflügel

	Geflügel									
	Frühjahr		Sommer		Herbst		Winter		Gesamt	
	kg	Zeilen-%	kg	Zeilen-%	kg	Zeilen-%	kg	Zeilen-%	kg	Zeilen-%
Wirkstoffgruppe										
Makrolide	42,740	18,03	55,802	23,55	86,491	36,50	51,960	21,92	236,993	100,00
Beta-Lactame	200,360	18,90	188,491	17,78	391,448	36,93	279,796	26,39	1060,095	100,00
Aminoglykoside	38,299	47,21	8,381	10,33	21,171	26,10	13,268	16,36	81,118	100,00
Tetracycline	138,794	26,50	136,166	26,00	118,219	22,57	130,540	24,93	523,719	100,00
Lincosamide	3,352	68,87	0,042	0,87	1,140	23,42	0,333	6,84	4,867	100,00
Polypeptide	119,500	25,18	122,000	25,71	120,500	25,40	112,500	23,71	474,500	100,00
Sulfonamide	11,634	19,97	10,706	18,38	9,537	16,37	26,385	45,29	58,262	100,00
Trimethoprim	2,380	27,05	1,700	19,32	2,120	24,09	2,600	29,55	8,800	100,00
Fluochinolone	3,602	9,50	4,000	10,55	21,300	56,20	9,000	23,75	37,902	100,00
Pleuromutiline	28,738	37,15	17,000	21,98	10,144	13,11	21,472	27,76	77,354	100,00
Gesamt	589,399	22,99	544,287	21,23	782,069	30,51	647,853	25,27	2563,608	100,00

A.8. Verbrauchsmengen in kg nach Applikationsart und Wirkstoffgruppen

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Darstellung der Verbrauchsmengen in kg nach Applikationsart und Wirkstoffgruppen - Rind

		Rind									
			Injektion	iv	im	sc	oral	direkt oral	Tränke	Futter	lokal/topisch
Wirkstoffgruppe											
Makrolide	kg	.	1,676	0,082	11,337	6,362	78,554	.	0,212	.	.
	Zeilen-%	.	1,70	0,08	11,51	6,46	79,78	.	0,22	.	.
Beta-Lactame	kg	0,164	29,387	0,688	144,479	1,484	380,994	0,016	1,380	.	0,356
	Zeilen-%	0,02	4,43	0,10	21,79	0,22	57,45	0,00	0,21	.	0,05
Aminoglykoside	kg	0,045	12,677	1,573	55,754	0,385	33,477	.	0,066	.	0,071
	Zeilen-%	0,04	10,57	1,31	46,48	0,32	27,91	.	0,06	.	0,06
Fenicole	kg	.	1,431	0,016	26,474	0,421
	Zeilen-%	.	5,05	0,06	93,41	1,49
Tetracycline	kg	0,013	3,173	0,303	8,452	0,802	1737,518	.	0,560	.	180,496
	Zeilen-%	0,00	0,16	0,02	0,44	0,04	89,58	.	0,03	.	9,31
Lincosamide	kg	.	0,722	0,601	6,006	0,011	1,973	.	0,035	.	2,891
	Zeilen-%	.	3,82	3,18	31,74	0,06	10,42	.	0,18	.	15,28

		Rind									
			Injektion	iv	im	sc	oral	direkt oral	Tränke	Futter	lokal/topisch
Polypeptide	kg	.	0,539	0,056	0,825	0,005	33,236	.	.	.	0,001
	Zeilen-%	.	1,56	0,16	2,38	0,01	95,88	.	.	.	0,00
Sulfonamide	kg	.	7,167	7,905	18,700	7,649	584,575	0,014	.	0,750	0,053
	Zeilen-%	.	1,14	1,26	2,98	1,22	93,25	0,00	.	0,12	0,01
Trimethoprim	kg	.	6,735	6,914	16,697	7,649	421,952	0,007	.	0,750	0,000
	Zeilen-%	.	1,46	1,50	3,62	1,66	91,58	0,00	.	0,16	0,00
Fluochinolone	kg	.	2,112	4,636	6,288	5,876	0,505	0,003	.	.	0,001
	Zeilen-%	.	10,86	23,85	32,35	30,23	2,60	0,01	.	.	0,01
Cephalosporine	kg	0,002	2,073	0,017	6,140	5,480	0,000	.	.	.	0,002
	Zeilen-%	0,01	10,10	0,08	29,92	26,70	0,00	.	.	.	0,01
Gesamt	kg	0,224	67,692	22,792	301,152	36,124	3272,784	0,040	2,254	1,500	183,872
	Zeilen-%	0,01	1,68	0,57	7,47	0,90	81,20	0,00	0,06	0,04	4,56

		Rind		
		intrazisternal	intrauterin	Gesamt
Wirkstoffgruppe				
Makrolide	kg	0,240	.	98,462
	Zeilen-%	0,24	.	100,00
Beta-Lactame	kg	94,914	9,268	663,131
	Zeilen-%	14,31	1,40	100,00
Aminoglykoside	kg	15,841	0,058	119,949
	Zeilen-%	13,21	0,05	100,00
Fenicole	kg	.	.	28,343
	Zeilen-%	.	.	100,00
Tetracycline	kg	0,121	8,080	1939,519
	Zeilen-%	0,01	0,42	100,00
Lincosamide	kg	6,683	.	18,921
	Zeilen-%	35,32	.	100,00
Polypeptide	kg	0,000	.	34,663
	Zeilen-%	0,00	.	100,00
Sulfonamide	kg	0,061	0,000	626,874
	Zeilen-%	0,01	0,00	100,00
Trimethoprim	kg	0,061	0,001	460,767
	Zeilen-%	0,01	0,00	100,00

		Rind		
		intrazisternal	intrauterin	Gesamt
Fluochinolone	kg	0,017	.	19,437
	Zeilen-%	0,08	.	100,00
Cephalosporine	kg	6,098	0,710	20,522
	Zeilen-%	29,72	3,46	100,00
Gesamt	kg	124,035	18,118	4030,587
	Zeilen-%	3,08	0,45	100,00

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Darstellung der Verbrauchsmengen in kg nach Applikationsart und Wirkstoffgruppen – Schwein

		Schwein									
		Injektion	iv	im	sc	oral	direkt oral	Tränke	Futter	lokal/topisch	
Wirkstoffgruppe											
Makrolide	kg	.	18,596	.	25,363	0,934	1551,127	.	35,940	4,438	.
	Zeilen-%	.	1,14	.	1,55	0,06	94,79	.	2,20	0,27	.
Beta-Lactame	kg	0,663	131,484	0,020	176,893	1,216	6744,906	.	149,165	64,030	0,603
	Zeilen-%	0,01	1,81	0,00	2,43	0,02	92,71	.	2,05	0,88	0,01
Aminoglykoside	kg	0,011	33,289	0,034	84,356	1,527	129,413	0,013	3,574	.	.
	Zeilen-%	0,00	13,19	0,01	33,44	0,61	51,30	0,01	1,42	.	.
Fenicole	kg	.	12,667	0,005	15,401	0,015	1,230
	Zeilen-%	.	43,21	0,02	52,53	0,05	4,20
Tetracycline	kg	.	12,703	.	29,100	3,119	16985,452	.	30,650	68,405	26,358
	Zeilen-%	.	0,07	.	0,17	0,02	99,01	.	0,18	0,40	0,15
Lincosamide	kg	.	7,021	0,001	20,898	.	268,535	.	1,739	0,182	.
	Zeilen-%	.	2,35	0,00	7,00	.	90,00	.	0,58	0,06	.
Polypeptide	kg	.	0,889	.	0,594	.	614,619	0,002	1,308	1,998	.
	Zeilen-%	.	0,14	.	0,10	.	99,23	0,00	0,21	0,32	.
Sulfonamide	kg	.	43,471	0,005	41,574	1,016	2759,724	.	.	12,800	.
	Zeilen-%	.	1,52	0,00	1,45	0,04	96,54	.	.	0,45	.

		Schwein									
			Injektion	iv	im	sc	oral	direkt oral	Tränke	Futter	lokal/topisch
Trimethoprim	kg	.	42,419	0,005	38,742	0,454	1074,478
	Zeilen-%	.	3,67	0,00	3,35	0,04	92,94
Fluochinolone	kg	.	7,207	0,206	14,497	0,202	0,121	0,001	.	.	.
	Zeilen-%	.	32,40	0,93	65,18	0,91	0,54	0,00	.	.	.
Cephalosporine	kg	0,003	2,849	.	5,023	0,263	0,000
	Zeilen-%	0,04	35,00	.	61,70	3,22	0,00
Pleuromutiline	kg	.	2,187	.	1,674	.	303,975	.	1,762	.	.
	Zeilen-%	.	0,71	.	0,54	.	98,18	.	0,57	.	.
Gesamt	kg	0,677	314,781	0,276	454,116	8,746	30433,581	0,016	224,137	151,853	26,962
	Zeilen-%	0,00	1,00	0,00	1,44	0,03	96,24	0,00	0,71	0,48	0,09

		Schwein		
		intrazisternal	intrauterin	Gesamt
Wirkstoffgruppe				
Makrolide	kg	.	.	1636,398
	Zeilen-%	.	.	100,00
Beta-Lactame	kg	0,773	5,584	7275,336
	Zeilen-%	0,01	0,08	100,00
Aminoglykoside	kg	0,056	0,012	252,286
	Zeilen-%	0,02	0,00	100,00
Fenicole	kg	.	.	29,318
	Zeilen-%	.	.	100,00
Tetracycline	kg	.	.	17155,788
	Zeilen-%	.	.	100,00
Lincosamide	kg	.	.	298,376
	Zeilen-%	.	.	100,00
Polypeptide	kg	.	.	619,410
	Zeilen-%	.	.	100,00
Sulfonamide	kg	.	.	2858,591
	Zeilen-%	.	.	100,00

		Schwein		
		intrazisternal	intrauterin	Gesamt
Trimethoprim	kg	.	.	1156,097
	Zeilen-%	.	.	100,00
	kg	.	0,007	22,240
	Zeilen-%	.	0,03	100,00
	kg	0,002	.	8,140
	Zeilen-%	0,03	.	100,00
	kg	.	.	309,597
	Zeilen-%	.	.	100,00
	kg	0,831	5,603	31621,577
	Zeilen-%	0,00	0,02	100,00

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Darstellung der Verbrauchsmengen in kg nach Applikationsart und Wirkstoffgruppen - Geflügel

		Geflügel						
		Injektion	im	sc	oral	Tränke	Gesamt	
Wirkstoffgruppe								
Makrolide	kg	.	0,240	.	0,001	233,152	3,600	236,993
	Zeilen-%	.	0,10	.	0,00	98,38	1,52	100,00
Beta-Lactame	kg	0,008	.	0,001	.	1059,212	0,874	1060,095
	Zeilen-%	0,00	.	0,00	.	99,92	0,08	100,00
Aminoglykoside	kg	80,005	1,113	81,118
	Zeilen-%	98,63	1,37	100,00
Tetracycline	kg	523,719	.	523,719
	Zeilen-%	100,00	.	100,00
Lincosamide	kg	4,312	0,555	4,867
	Zeilen-%	88,60	11,40	100,00
Polypeptide	kg	474,500	.	474,500
	Zeilen-%	100,00	.	100,00
Sulfonamide	kg	56,342	1,920	58,262
	Zeilen-%	96,70	3,30	100,00
Trimethoprim	kg	6,880	1,920	8,800
	Zeilen-%	78,18	21,82	100,00

		Geflügel						
		Injektion		im	sc	oral	Tränke	Gesamt
Fluochinolone	kg	31,100	6,802	37,902
	Zeilen-%	82,05	17,95	100,00
	kg	77,354	.	77,354
	Zeilen-%	100,00	.	100,00
	kg	0,008	0,240	0,001	0,001	2546,575	16,784	2563,608
	Zeilen-%	0,00	0,01	0,00	0,00	99,34	0,65	100,00

A.9. Durchschnittliche Anzahl und Dosierung der Anwendung pro Applikationsform

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Durchschnittliche Anzahl und Dosierungen der Anwendungen pro Applikationsform - Rind

		parenteral		oral		lokal		keine Angabe	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Wirkstoffgruppe	Wirkstoff								
Makrolide	Erythromycin	411	10,92	.	.	370	1,34	.	.
	Tilmicosin	706	11,73	883	33,33
	Tulathromycin	9213	2,76	40	3,75
	Tylosin	2407	13,39	22279	25,6	11	3,59	.	.
	Gesamt	12737	5,89	23202	26,63	381	1,39	.	.

		parenteral		oral		lokal		keine Angabe	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Beta-Lactame	Wirkstoff								
	Amoxicillin	9115	7,74	125050	25,54	1756	3,47	.	.
	Ampicillin	60	15,04
	Benzylpenicillin-Procaïn	9266	18,08	.	.	4193	5,73	3	39,99
	Benzylpenicillin (-Kalium, -Natrium)	7	18	.	.	32	0,25	.	.
	Cloxacillin	16	6,26	3	2	3896	6,91	1	39,19
	Oxacillin	418	6,16	.	.
	Penethamathydrojodid	3423	14,38	13	19,1	15	3,22	.	.
	Gesamt	21887	11,85	125066	25,27	10310	5,19	4	39,59
Aminoglykoside	Wirkstoff								
	Gentamicin	9481	4,66	.	.	119	0,37	.	.
	Kanamycin	10	6,3
	Neomycin (einschl. Framycetin)	.	.	61892	7,43
	Spectinomycin	80	6,04	.	.	1	3	.	.
	Gesamt	9571	4,75	61892	7,43	120	0,39	.	.
Fenicole	Wirkstoff								
	Florfenicol	12832	22,61
	Gesamt	12832	22,61

		parenteral		oral		lokal		keine Angabe	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Tetracycline	Wirkstoff								
	Chlortetracyclin	.	.	143136	53,19	13734	6,45	.	.
	Doxycyclin	.	.	280	14,12
	Oxytetracyclin	2928	15,94	11781	32,09	2065	0,55	.	.
	Tetracyclin	588	34,77	187933	57,33	1531	9,09	3	52,88
	Gesamt	3516	15,96	343130	52,83	17330	4,08	3	52,88
Lincosamide	Wirkstoff								
	Lincomycin	170	6,64	1777	7,26	2807	1,4	.	.
	Pirlimycin	212	0,25	.	.
	Gesamt	170	6,64	1777	7,26	3019	0,43	.	.
Polypeptide	Wirkstoff								
	Colistin	684	2,8	42880	9,4	1	2,5	.	.
	Gesamt	684	2,8	42880	9,4	1	2,5	.	.
Sulfonamide	Wirkstoff								
	Sulfadimidin	.	.	3980	69,63
	Sulfamethoxypyridazin	3	61,65
	Sulfonamidkondensationsprodukt	6	22,13	.	.
	Gesamt	3	61,65	3980	69,63	6	22,13	.	.

		parenteral		oral		lokal		keine Angabe	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Trime-thoprim	Wirkstoff								
	Trimethoprim	1	0,04	.	.
	Gesamt	1	0,04	.	.
Fluochino-lone	Wirkstoff								
	Danofloxacin	4002	2,67
	Difloxacin	1004	6,83
	Enrofloxacin	26839	3,55	1773	2,37	20	1,57	.	.
	Marbofloxacin	6255	2,17	200	0,71
	Gesamt	38100	3,04	1973	0,93	20	1,57	.	.
Cepha-losporine	Wirkstoff								
	Cefacetril (Milch)	533	0,69	.	.
	Cefalexin (Cephalexin)	876	0,9	.	.
	Cefapirin	3307	1,51	.	.
	Cefazolin (Milch)	102	1,05	.	.
	Cefoperazon (Fleisch)	1422	0,35	13	0,68
	Cefquinom	10765	1,36	.	.	15100	0,35	8	1,88
	Ceftiofur	10460	1,73	4	0,31
	Gesamt	21225	1,53	4	0,31	21340	0,51	21	1,02
Gesamt		120725	4,45	603904	25,49	52528	1,53	28	6,93

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Durchschnittliche Anzahl und Dosierungen der Anwendungen pro Applikationsform - Schwein

		parenteral		oral		lokal		keine Angabe	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Wirkstoffgruppe	Wirkstoff								
Makrolide	Acetylisovaleryltylosin	.	.	1092	3,74
	Erythromycin	812	12,64	275	16,37
	Tilmicosin	.	.	178844	12,71
	Tulathromycin	70935	3,98
	Tylosin	105346	15,17	3374058	13,11
	Gesamt	177093	8,67	3554269	13,06
Beta-Lactame	Wirkstoff								
	Amoxicillin	344077	18,44	5085770	35,84	13	8,18	50	16
	Ampicillin	11236	15,37	17830	3,85
	Benzylpenicillin-Procaïn	138754	27,75	1320	15,68	6	333,27	155	54,3
	Benzylpenicillin (-Kalium, -Natrium)	.	.	29190	11,96
	Cloxacillin	12	92,58	5	800,02
	Penethamathydrojodid	4	9,55
	Gesamt	494083	22,57	5134110	35,38	19	28,16	210	72,83

		parenteral		oral		lokal		keine Angabe	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Aminoglykoside	Wirkstoff								
	Apramycin	.	.	54736	7,01
	Gentamicin	40270	5,59	.	.	1	5,56	.	.
	Kanamycin	116	11,78
	Neomycin (einschl. Framycetin)	2520	11,93	272105	12,97
	Spectinomycin	455	7,03	18485	7,88
	Gesamt	43361	5,66	345326	9,84	1	5,56	.	.
Fenicole	Wirkstoff								
	Florfenicol	42421	21,41	273	42,65
	Gesamt	42421	21,41	273	42,65
Tetracycline	Wirkstoff								
	Chlortetracyclin	510	72,88	1702760	36,39	16280	10,59	.	.
	Doxycyclin	.	.	80715	10,04
	Oxytetracyclin	55980	23,8	1945	40,94	330	0,04	.	.
	Tetracyclin	3150	5,9	4850379	55,83
	Gesamt	59640	23,77	6635799	48,44	16610	9,32	.	.
Lincosamide	Wirkstoff								
	Lincomycin	28275	12,78	641858	9,64
	Gesamt	28275	12,78	641858	9,64

		parenteral		oral		lokal		keine Angabe	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Polypeptide	Wirkstoff								
	Colistin	8444	2,39	3041510	7,39
	Gesamt	8444	2,39	3041510	7,39
Sulfonamide	Wirkstoff								
	Sulfadimidin	.	.	101058	65,06
	Sulfamethoxypyridazin	36	57,86
	Gesamt	36	57,86	101058	65,06
Fluochinolone	Wirkstoff								
	Danofloxacin	63179	1,95
	Enrofloxacin	101293	3,9	14084	1,29	11	3,89	.	.
	Marbofloxacin	81043	2,43
	Gesamt	245515	2,82	14084	1,29	11	3,89	.	.
Cephalosporine	Wirkstoff								
	Cefalexin (Cephalexin)	3	0,79	.	.
	Cefoperazon (Fleisch)	3	0,74	.	.
	Cefquinom	69854	1,7	.	.	7	1,61	5	12
	Ceftiofur	127050	3,61
	Gesamt	196904	2,05	.	.	13	1,04	5	12

		parenteral		oral		lokal		keine Angabe	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Pleuromutiline	Wirkstoff								
	Tiamulin	13934	9,76	802449	9,4
	Valnemulin	.	.	3568	0,72
	Gesamt	13934	9,76	806017	9,15
Gesamt		1309706	9,12	20274304	23,18	16654	8,92	215	53,93

VetCAB: Veterinary Consumption of Antibiotics - Datenherkunft: VetCAB-Datenbank (Stand: 24.04.2009 / Zeitraum: 01.09.2006 - 31.08.2007)
Durchschnittliche Anzahl und Dosierungen der Anwendungen pro Applikationsform - Geflügel

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff	parenteral		oral	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Makrolide	Tylosin	.	.	708000	18,4
	Gesamt	.	.	708000	18,4
Beta-Lactame	Wirkstoff				
	Amoxicillin	.	.	200000	21,75
	Ampicillin	.	.	1710005	16,04
	Benzylpenicillin-Procaïn	1	599,93	.	.
	Benzylpenicillin (-Kalium, -Natrium)	.	.	449000	14,53
	Gesamt	1	599,93	2359005	15,65
Tetracycline	Wirkstoff				
	Chlortetracyclin	.	.	800	232,27
	Tetracyclin	.	.	91500	20,2
	Gesamt	.	.	92300	102,87
Polypeptide	Wirkstoff				
	Colistin	.	.	3221000	19,16
	Gesamt	.	.	3221000	19,16

		parenteral		oral	
		Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung	Anzahl der Einzelgaben	Geom. Mittel Dosierung
Fluochinolone	Wirkstoff				
	Enrofloxacin	.	.	2766300	1,41
	Gesamt	.	.	2766300	1,41
Gesamt		1	599,93	9146605	9,27

10 Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	Antibiotikaeinsatz in Deutschland auf Basis des Veterinärpanels der Gesellschaft für Konsumforschung (GfK), Nürnberg	10
Tabelle 2:	Antibiotikaverkaufsmengen von 2002 – 2007	18
Tabelle 3:	Gesamtmenge aller Wirkstoffe getrennt nach Wirkstoffgruppen	19
Tabelle 4:	Vertriebsmengen nach den Nutzungskategorien der Zieltierarten	19
Tabelle 5:	Antibiotikaverbrauchsmengen europäischer Länder und deren Erfassung	21
Tabelle 6:	Eigenschaften von Antibiotika – Übersicht nach (BTK und AGTAM 2010,.....	30
Tabelle 7:	Übersichtstabelle der Penicilline	35
Tabelle 8:	Einteilung der Fluorchinolone und ihr Wirkungsspektrum	38
Tabelle 9:	Einteilung der Makrolide auf Basis des Laktonrings	41
Tabelle 10:	Einzel- und Mehrfachzulassungen von TAM (wirkstoffspezifisch) bei Tieren .	42
Tabelle 11:	Optionsliste der Eingabemaske ohne AM, WS und nicht-plausibler Daten	52
Tabelle 12:	Festgelegte Durchschnittskörpergewichte der Tierarten nach Tierart und Altersklassen	54
Tabelle 13:	Kategorisierung von Unter- / Überschreitung festgelegter Dosierungsspannen	57
Tabelle 14:	Gründe für das Ausbleiben einer Dosierungsüberprüfung	58
Tabelle 15:	Optionsliste der nicht-plausiblen Daten in der Eingabemaske	60
Tabelle 16:	Umgang mit fehlerhaften Angaben	60
Tabelle 17:	Korrektur der Nutzungsart in Kategorie „ohne Zuordnung“	61
Tabelle 18:	Korrektur der Diagnosegruppen und Applikationsformen	62
Tabelle 19:	Definition der Jahreszeiten	62
Tabelle 20:	Anzahl der Datensätze in der bereinigten Datei	66
Tabelle 21:	Datensätze pro Betrieb und Praxis, nach Tierarten getrennt.....	67
Tabelle 22:	Verbrauchsmengen in kg pro Wirkstoffgruppe getrennt nach Tierarten	68
Tabelle 23:	Verbrauchsmengen in kg nach Indikation mit Wirkstoffgruppen (Auswahl) Rind.....	70

Tabelle 24:	Verbrauchsmengen in kg nach Indikation mit Wirkstoffgruppen (Auswahl) Schwein.....	71
Tabelle 25:	Verbrauchsmengen in kg nach Indikation mit Wirkstoffgruppen (Auswahl) Geflügel.....	72
Tabelle 26:	Durchschnittliche Anzahl und Dosierung (mg/kg KG) der Anwendung bei Indikation Atemwegs- und Darmerkrankung – Rind (Auszug)	73
Tabelle 27:	Darstellung der Verbrauchsmengen in kg nach Applikationsart und Wirkstoffgruppen (Auswahl) – Rind und Schwein	78
Tabelle 28:	Chi-Quadrat-Test: Einhaltung der Richtdosen nach Tierart.....	83
Tabelle 29:	Unter- und Überdosierungen pro Wirkstoffgruppe beim Rind - nur Monopräparate bei parenteraler bzw. oraler Applikation	84
Tabelle 30:	Unter- und Überdosierungen pro Wirkstoffgruppe beim Schwein - nur Monopräparate bei parenteraler bzw. oraler Applikation	85
Abbildung 1:	Als Grundgerüst der „Chinolone“ mögliche Ringsysteme	37
Abbildung 2:	Struktur der Tetracycline,.....	40
Abbildung 3:	Beispiel "Tierärztlicher Arzneimittelanwendungs- und abgabebeleg"	48
Abbildung 4:	Beispiel „Bestandsbuch“	49
Abbildung 5:	VetCAB-Dateneingabemaske	51
Abbildung 6:	Abfragemaske.....	57
Abbildung 7:	Verbrauchsmengen in kg der fünf häufigsten Wirkstoffgruppen.....	68
Abbildung 8:	Verteilung der Verbrauchsmengen je Tierart und Saison	76

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. F. R. Ungemach für die Überlassung des Themas sowie die freundliche Unterstützung, die Beratung und Betreuung, als auch Herrn Prof. Dr. Walther Honscha der sich dieser Arbeit und des Themas nach dem Tod von Herrn Prof. Dr. F. R. Ungemach annahm. Vielen Dank für die Unterstützung, Beratung, Betreuung und die Übernahme als Doktorand.

Herrn Dr. Hajek danke ich für die intensive Betreuung und kritische Durchsicht der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Kreienbrock und Frau Dr. Merle vom Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung der Tierärztlichen Hochschule Hannover möchte ich für die intensive wissenschaftliche Betreuung, die Hilfe bei der statistischen Auswertung, die schnelle Hilfe bei Problemen der Datenverarbeitung, sowie kritische Durchsicht des Manuskriptes besonders danken. Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und Problemen der Datenverarbeitung möchte ich zudem Frau Bettina Schneider, sowie allen im Projekt involvierten Mitarbeitern des Instituts für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung der Tierärztlichen Hochschule Hannover danken.

Frau Christine Hegger-Gravenhorst danke ich für die gute Zusammenarbeit während der nervenaufreibenden Datenerhebung und –eingabe, sowie den teilnehmenden Tierärzten für die freundliche Unterstützung bei diesem Projekt.

Mein besonderer Dank gilt ferner meiner Familie und meiner Freundin Flavia Colombrino für die moralische Unterstützung und ihr uneingeschränktes Verständnis.

Ansas Hoppensack und Stefan Berle sei für die schnelle telefonische Hilfe bei der Fehlersuche und –behebung bei Problemen mit der Microsoft Textverarbeitungssoftware gedankt.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei allen, die ich möglicherweise vergessen habe, in die Danksagung mitaufzunehmen.

